

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qoyvolma, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu (5 mg/ml).

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każde 26 ml roztworu zawiera 10,37 mg polisorbatu 80 (E433), co odpowiada 0,40 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do bladożółtego, a jego pH wynosi $5,7 \pm 0,2$. Osmolalność roztworu wynosi 230 - 270 mmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Crohna u osób dorosłych

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNFα.

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną lub biologiczną albo nietolerancja tych terapii.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Qoyvolma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Produkt leczniczy Qoyvolma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy stosować wyłącznie w celu podania dożylną dawki rozpoczynającej leczenie.

Dawkowanie

Dorośli

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Leczenie produktem leczniczym Qoyvolma rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylną dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Qoyvolma 130 mg zgodnie z tabelą 1 (przygotowanie roztworu - patrz punkt 6.6).

Tabela 1 Początkowe dożylną dawkowanie produktu leczniczego Qoyvolma

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka ^a	Liczba fiolek produktu leczniczego Qoyvolma 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a około 6 mg/kg

Pierwszą dawkę podskórną należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylną. Informacje na temat dalszego schematu dawkowania podskórnego znajdują się w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego Qoyvolma roztwór do wstrzykiwań (fiołka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg)

Leczenie produktem Qoyvolma należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki dożylną obliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Qoyvolma 130 mg zgodnie z tabelą 2 (przygotowanie roztworu - patrz punkt 6.6).

Tabela 2 Początkowe dożylną dawkowanie produktu leczniczego Qoyvolma

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka ^a	Liczba fiolek produktu leczniczego Qoyvolma 130 mg
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a około 6 mg/kg

Pierwszą dawkę podskórną należy podać w 8. tygodniu po dawce dożylniej. Informacje na temat dalszego schematu dawkowania podskórnego znajdują się w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego Qoyvolma roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Qoyvolma 130 mg jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych zakażeń oraz reaktywować zakażenia utajone. W trakcie badań klinicznych (w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe u pacjentów przyjmujących ustekinumab (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano zakażenia oportunistyczne, w tym reaktywację gruźlicy, inne oportunistyczne zakażenia bakteryjne (w tym atypowe zakażenie prątkami gruźlicy, zapalenie opon mózgowych wywołane przez pałeczki *Listeria*, zapalenie płuc wywołane przez pałeczki *Legionella* oraz *nokardiozę*), oportunistyczne zakażenia grzybicze, oportunistyczne zakażenia wirusowe (w tym zapalenie mózgu wywołane przez wirus opryszczki pospolitej *Herpes simplex 2*) oraz zakażenia pasożytnicze (w tym toksoplazmozę oczną).

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego Qoyvolma u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Qoyvolma należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego Qoyvolma nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego Qoyvolma należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego Qoyvolma u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy Qoyvolma, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy, w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego Qoyvolma nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali ustekinumab w trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może być większe u pacjentów z łuszczycą, którzy w trakcie choroby byli leczeni innymi lekami biologicznymi.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania ustekinumabu. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Qoyvolma u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, pacjentów wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PUVA, należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry (patrz punkt 4.8).

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Qoyvolma (patrz punkt 4.8).

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych stwierdzano reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym reakcje anafilaktyczne na infuzję. W przypadku wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie ustekinumabu.

Oddechowe

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie ustekinumabu obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia produktem leczniczym Qoyvolma należy regularnie oceniać czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak Bacillus Calmette-Guérin (BCG)] jednocześnie z produktem leczniczym Qoyvolma. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących ustekinumab. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym Qoyvolma powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.5 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Qoyvolma mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie ustekinumabem nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwężcowe (patrz punkt 5.1).

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia ustekinumabu oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych dotyczących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego Qoyvolma oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumab nie był badany u pacjentów, u których stosowana była immunoterapia alergii. Nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą po zastosowaniu leczenia ustekinumabem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z łuszczycą plackowatą, jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczyca erytrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczyki erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Qoyvolma, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczniem, w tym skórno tocznia rumieniowatego i zespołu toczniopodobnego. Jeśli wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub jeśli towarzyszy im ból stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się do lekarza. W przypadku potwierdzenia rozpoznania choroby związanej z toczniem, należy przerwać stosowanie ustekinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali ustekinumab, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by stwierdzić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Qoyvolma zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Jednak produkt leczniczy Qoyvolma jest rozcieńczany w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

Polisorbat 80

Produkt leczniczy Qoyvolma zawiera 10,37 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,40 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Qoyvolma.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych 3. fazy, u pacjentów chorujących na łuszczycę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyroksyny) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów ($> 5\%$ badanej populacji) przyjmowało jednocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ, 6-merkaptopuryna, azatiopryna i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNF α u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF α i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki badania *in vitro* i badania fazy 1. u pacjentów z aktywną chorobą Crohna nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ustekinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednocześnie stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednocześnie stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Dane zebrane prospektywnie z umiarkowanej liczby ciąż po ekspozycji na ustekinumab, ze znanymi wynikami, w tym ponad 450 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych u noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Qoyvolma w czasie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w czasie ciąży. Kliniczny wpływ tego faktu nie jest znany, jednak ryzyko zakażenia u niemowląt narażonych w okresie płodowym na ustekinumab może być zwiększone po urodzeniu.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Karmienie piersią

Ograniczone dane pochodzące z literatury sugerują, że ustekinumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po podaniu doustnym. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Qoyvolma należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego Qoyvolma dla matki.

Płodność

Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Qoyvolma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu ustekinumabu, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz punkt 4.4). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab u dorosłych podczas 14 badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 6710 pacjentów (4135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1749 pacjentów z chorobą Crohna i 826 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Obejmowały one zastosowanie ustekinumabu w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez co najmniej 6 miesięcy (4577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3648 pacjentów). 2194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1148 pacjentów z łuszczycą lub chorobą Crohna było narażonych przez co najmniej 5 lat.

Tabela 3 przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 3 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok Niezbyt często: zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: depresja

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Niezbyt często: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból jamy ustnej i gardła Niezbyt często: przekrwienie jamy nosowej Rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc Bardzo rzadko: organizujące się zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd Niezbyt często: łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik Rzadko: złuszczące zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością Bardzo rzadko: pemfigoid pęcherzowy, skórny toczeń rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów Bardzo rzadko: zespół toczeniopodobny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: odczyn w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia

* Patrz punkt 4.4 Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna wśród pacjentów leczonych ustekinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. W okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, częstość występowania infekcji wynosiła 1,36 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,34 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia wystąpiły z częstością 0,03 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (30 przypadków ciężkich infekcji w grupie 930 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stanowiących 15 227 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Częstość występowania infekcji wynosiła 0,85 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,02 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (289 przypadków ciężkich infekcji w grupie 15 227 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje obejmowały przypadki zapalenia płuc, ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit oraz zakażeń wirusowych.

W badaniach klinicznych u pacjentów z postacią gruźlicy utajonej, którzy jednocześnie przyjmowali izoniazyd, nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,11 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reprezentujących 15 205 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,50 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ta częstość występowania nowotworów złośliwych odnotowana u pacjentów leczonych ustekinumabem była porównywalna z częstością spodziewaną w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 0,94 [95% przedział ufności: 0,73; 1,18], dostosowany do wieku, płci i rasy). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, czerniak, rak okrężnicy i odbytnicy i rak piersi. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,46 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjento-lat obserwacji). Stosunek liczby pacjentów z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kolczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją

W badaniach dożylniej indukcji leczenia choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie stwierdzono przypadków anafilaksji ani innych ciężkich reakcji związanych z infuzją po podaniu pojedynczej dawki dożylnej. W tych badaniach 2,2% z 785 pacjentów otrzymujących placebo i 1,9% z 790 pacjentów leczonych zalecaną dawką ustekinumabu zgłaszało zdarzenia niepożądane występujące podczas lub w ciągu godziny od infuzji. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym reakcje anafilaktyczne na infuzję (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w dwóch badaniach fazy 3. u dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie przeprowadzono u 110 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, leczonych do 60 tygodni, a drugie badanie przeprowadzono u 44 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, leczonych do 56 tygodni. Zasadniczo, zdarzenia niepożądane stwierdzone w tych dwóch badaniach z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu 1 roku były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu badano w jednym badaniu fazy 1. i jednym badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, odpowiednio, do 240. tygodnia i 52. tygodnia. Zasadniczo profil bezpieczeństwa w tej kohorcie (n = 71) był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach u dorosłych z chorobą Crohna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 6 mg/kg, podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05.

Qoyvolma jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. natural killer) oraz różnicowanie komórek CD4⁺ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL-12 i IL-23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów, chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężeń stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny

kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazy rozszerzonej badania do tygodnia 200.

Immunizacja

Podczas długoterminowego rozszerzenia badania nad łuszczycą 2 (PHOENIX 2), dorośli pacjenci leczeni ustekinumabem przez co najmniej 3,5 roku, wykazali podobną odpowiedź przeciwciał na zarówno polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom, jak i szczepionki przeciw tężcowi, podobnie jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczycą nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciw pneumokokowym i przeciw tężcowym, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej ustekinumabem i w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Choroba Crohna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną chorobą Crohna (z indeksem CDAI [ang. Crohn's Disease Activity Index] wynoszącym ≥ 220 i ≤ 450). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylniej indukcji leczenia (UNITI-1 i UNITI-2), a następnie 44-tygodniowego randomizowanego badania leczenia podtrzymującego dawkami podskórnymi (IM-UNITI), łącznie 52 tygodnie terapii.

Badania indukcji obejmowały 1409 (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$) pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI ≥ 100 punktów) w 6. tygodniu. W obu badaniach dane dotyczące skuteczności zbierano i analizowano przez 8 tygodni. Dopuszczano możliwość jednoczesnego stosowania doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących, aminosalicylanów i antybiotyków i 75% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do grup, które otrzymały pojedynczą dożylną zalecaną stratyfikowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2), lub stałą dawkę 130 mg ustekinumabu, lub placebo w 0. tygodniu.

Pacjenci w badaniu UNITI-1 mieli niepowodzenie lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia anty-TNF α . Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1 wcześniejszej terapii anty-TNF α , a 52% miało niepowodzenie 2 lub 3 wcześniejszych terapii anty-TNF α . W tym badaniu 29,1% pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź na początku (primary non-responders), 69,4% utraciło wstępną odpowiedź (secondary non-responders), a 36,4% nie tolerowało leczenia anty-TNF α .

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF α (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNF α , lecz nie mieli niepowodzenia tej terapii (31,4%).

W obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, u znacząco większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną i remisję w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu do placebo (tabela 4). Odpowiedź kliniczna i remisja u pacjentów leczonych ustekinumabem były znamienne już w 3. tygodniu i ulegały poprawie aż do 8. tygodnia. W tych badaniach indukcji leczenia, skuteczność była większa i trwalsza w grupie otrzymującej stratyfikowaną dawkę w porównaniu z grupą otrzymującą stałą dawkę 130 mg. Dlatego też zaleca się, by początkowa dawka dożylna była dostosowana do masy ciała.

Tabela 4 Indukcja odpowiedzi klinicznej i remisja w badaniach UNITI-1 i UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Zalecana dawka ustekinumabu N = 249	Placebo N = 209	Zalecana dawka ustekinumabu N = 209
Remisja kliniczna, 8. tydzień	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8. tydzień	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

Odpowiedź 70 punktów definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 70 punktów

* Niepowodzenia leczenia anty-TNFα

** Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

^a p < 0,001

^b p < 0,01

W badaniu leczenia podtrzymującego (IM-UNITI), oceniano 388 pacjentów, którzy uzyskali 100 punktów odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu w badaniach indukcji leczenia ustekinumabem UNITI-1 i UNITI-2. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat podskórnego dawkowania podtrzymującego 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, lub 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (informacje na temat zalecanego dawkowania podtrzymującego, patrz punkt 4.2 ChPL produktu leczniczego Qoyvolma roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu).

U znacząco większego odsetka pacjentów utrzymywała się remisja i odpowiedź kliniczna w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 5).

Tabela 5 Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)

	Placebo*	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Remisja kliniczna	36%	53% ^a	49% ^b
Odpowiedź kliniczna	44%	59% ^b	58% ^b
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% ^a	43% ^c

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 [†]
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

* Grupa placebo składała się z pacjentów z odpowiedzią na ustekinumab, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo na początku leczenia podtrzymującego.

[†] Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

[‡] Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNFα

[§] Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNFα

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalnie istotne (p < 0,05)

W badaniu IM-UNITI, 29 ze 129 pacjentów nie utrzymało odpowiedzi na ustekinumab podczas dawkowania co 12 tygodni i zmieniono u nich dawkowanie z co 12 tygodni na co 8 tygodni. Utratę odpowiedzi definiowano jako wynik CDAI ≥ 220 punktów oraz zwiększenie o ≥ 100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

Pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na indukcję leczenia ustekinumabem w 8. tygodniu w badaniach indukcji UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacjentów), włączono do nierandomizowanej fazy badania leczenia podtrzymującego (IM-UNITI) i podawano im wtedy podskórnie 90 mg ustekinumabu. Osiem tygodni później 50,5% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną i kontynuowało leczenie podtrzymujące co 8 tygodni; wśród tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podtrzymujące, większość utrzymała odpowiedź (68,1%) i osiągnęła remisję (50,2%) w 44. tygodniu, z podobnymi odsetkami do pacjentów, u których na początku uzyskano odpowiedź na indukcję leczenia ustekinumabem.

Spośród 131 pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukcję leczenia ustekinumabem i zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku fazy leczenia podtrzymującego, 51 następnie utraciło odpowiedź i otrzymywało podskórnie 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni. U większości pacjentów, którzy utracili odpowiedź i wznowiono u nich leczenie ustekinumabem, wznowiono to leczenie w ciągu 24 tygodni od infuzji indukującej leczenie. Spośród tych 51 pacjentów, 70,6% osiągnęło odpowiedź kliniczną, a 39,2% osiągnęło remisję kliniczną w 16 tygodni od otrzymania pierwszej podskórnej dawki ustekinumabu.

W badaniu IM-UNITI, pacjenci, którzy ukończyli badanie do 44. tygodnia, mogli zostać zakwalifikowani do kontynuacji leczenia w rozszerzonej fazie badania. Wśród 567 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem w fazie rozszerzonej, remisja kliniczna i odpowiedź na leczenie utrzymywały się na ogół do 252. tygodnia zarówno u pacjentów z niepowodzeniem terapii TNF, jak i u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnych.

W tym rozszerzonym badaniu, podczas terapii trwającej do 5 lat, nie stwierdzono u pacjentów z chorobą Crohna żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Endoskopia

Wygląd endoskopowy błony śluzowej oceniano w dodatkowym badaniu u 252 pacjentów spełniających początkowe kryteria endoskopowe aktywności choroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), skali złożonej z 5 segmentów krętniczo-okrężniczych dotyczących obecności/wielkości owrzodzeń, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez owrzodzenia, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez jakiegokolwiek inne zmiany i obecności/rodzaju zwężeń. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, zmiana wyniku SES-CD była większa w grupie otrzymującej ustekinumab ($n = 155$, średnia zmiana = -2,8) niż w grupie otrzymującej placebo ($n = 97$, średnia zmiana = -0,7; $p = 0,012$).

Odpowiedź dotycząca przetok

W podgrupie pacjentów z drożnymi przetokami na początku badania (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) pacjentów leczonych ustekinumabem osiągnęło odpowiedź w zakresie przetok powyżej 44 tygodni (definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby drożnych przetok od punktu początkowego badania indukacji leczenia) w porównaniu do 5/11 (45,5%) pacjentów otrzymujących placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy IBDQ (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) i SF-36. W 8. tygodniu, pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazali znamienne statystycznie, większe i klinicznie istotne poprawy w całkowitej punktacji IBDQ i sumarycznej punktacji komponenty psychicznej SF-36 w obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, oraz sumarycznej punktacji komponenty fizycznej SF-36 w badaniu UNITI-2, w porównaniu z placebo. Te poprawy utrzymywały się zasadniczo lepiej u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu IM-UNITI do 44. tygodnia w porównaniu z placebo. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się na ogół w czasie fazy rozszerzonej badania do 252. tygodnia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (wynik w skali Mayo 6 do 12/ wynik endoskopii ≥ 2). Program badań klinicznych składał się z jednego badania oceniającego dożylną indukację leczenia (określanego jako UNIFI-I) z leczeniem trwającym do 16 tygodni, po którym nastąpiło 44-tygodniowe, randomizowane badanie podtrzymujące z zastosowaniem dawek podskórnych (określane jako UNIFI-M), co odpowiadało co najmniej 52 tygodniom terapii.

Wyniki skuteczności przedstawione dla badań UNIFI-I i UNIFI-M zostały oparte na centralnym przeglądzie endoskopii.

Badanie UNIFI-I obejmowało 961 pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania indukacji był odsetek pacjentów w remisji klinicznej w tygodniu 8. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie pojedynczą zalecaną, dostosowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2), stałą dawkę 130 mg ustekinumabu lub placebo w tygodniu 0.

Dozwolone było jednoczesne przyjmowanie doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i aminosalicylanów, a 90% pacjentów nadal otrzymywało co najmniej jeden z tych leków. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna (kortykosteroidy lub leki immunomodulujące) lub co najmniej jedna terapia biologiczna (antagonista TNF α i (lub) wedolizumab). U 49% pacjentów nieskuteczna była terapia konwencjonalna, ale nie biologiczna (z czego 94% nie miało wcześniej terapii biologicznej). U 51% pacjentów terapia biologiczna była nieskuteczna lub nietolerowana. U około 50% pacjentów nie powiodła się co najmniej 1 wcześniejsza terapia anty-TNF α (z czego 48% pacjentów pierwotnie nie reagowało na leczenie), a u 17% co najmniej 1 terapia anty-TNF α i wedolizumabem.

W badaniu UNIFI-I u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu z placebo w 8. tygodniu (tabela 6). Już w 2. tygodniu, na najwcześniej zaplanowanej wizycie i przy każdej następnej wizycie, u większego odsetka pacjentów otrzymujących ustekinumab nie występowało krwawienie z odbytu lub częstość stolców była normalna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Istotne różnice w częściowej ocenie w skali Mayo i remisji objawów zaobserwowano między ustekinumabem a placebo już w 2. tygodniu.

Skuteczność była większa w grupie, gdzie dostosowywano dawkę (6 mg/kg) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 130 mg w wybranych punktach końcowych, dlatego zaleca się dostosować dożylną dawkę indukującą.

Tabela 6: Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności w badaniu UNIFI-I (tydzień 8.)

	Placebo N = 319	Zalecana dawka ustekinumabu[£] N = 322
Remisja kliniczna*	5%	16% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Odpowiedź kliniczna [§]	31%	62% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Gojenie błony śluzowej [†]	14%	27% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisja objawów [‡]	23%	45% ^b
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	8%	21% ^b

[£] Podawana w infuzji dawka ustekinumabu z zastosowaniem schematu dawkowania w zależności od masy ciała, określonego w tabeli 1.

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej 0 lub 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

^c Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

W badaniu UNIFI-M ocenie podlegało 523 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po pojedynczym podaniu dożylnym ustekinumabu w badaniu UNIFI-I. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podskórną dawkę podtrzymującą 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (zalecane dawkowanie podtrzymujące, patrz punkt 4.2 ChPL Qoyvolma roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu).

U znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w obu grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 7).

Tabela 7: Podsumowanie najważniejszych miar skuteczności w badaniu UNIFI-M (tydzień 44.; 52 tygodnie od rozpoczęcia stosowania dawki indukującej)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 176	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 172
Remisja kliniczna**	24%	44% ^a	38% ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [§]	45%	71% ^a	68% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Gojenie błony śluzowej [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 44. [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Trwała remisja [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remisja objawów [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Po odpowiedzi na ustekinumab podany dożylnie.

** Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

£ Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 44. zdefiniowano jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej do tygodnia 44. wśród pacjentów z remisją kliniczną na początku terapii podtrzymującej.

€ Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej i nie otrzymujących kortykosteroidów w tygodniu 44.

‡ Trwała remisja jest definiowana jako częściowa remisja wg skali Mayo podczas $\geq 80\%$ wszystkich wizyt przed 44. tygodniem i częściowa remisja wg skali Mayo podczas ostatniej wizyty (tydzień 44.).

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

^d Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

^e Nieistotne statystycznie

Korzystny wpływ ustekinumabu na odpowiedź kliniczną, gojenie błony śluzowej i remisję kliniczną zaobserwowano w fazie indukcji i podczas leczenia podtrzymującego zarówno u pacjentów, u których konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna, ale nie u pacjentów leczonych biologicznie, jak

również u tych, u których co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α okazała się nieskuteczna, w tym u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie antagonistą TNF α . Korzystny efekt zaobserwowano również w fazie indukcji u pacjentów, u których była nieskuteczna co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α i wedolizumabem, jednak liczba pacjentów w tej podgrupie była za mała, aby wyciągnąć ostateczne wnioski na temat korzystnego działania w tej grupie podczas leczenia podtrzymującego.

Odpowiedź na indukcję ustekinumabem w tygodniu 16.

Pacjenci leczeni ustekinumabem, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu badania UNIFI-I, otrzymywali 90 mg ustekinumabu podskórnym w 8. tygodniu (36% pacjentów). Spośród tych pacjentów, u 9% pacjentów, którzy na początku byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej zalecaną dawkę indukującą, uzyskano remisję kliniczną, natomiast u 58% wystąpiła odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na indukcję ustekinumabem w 8. tygodniu badania UNIFI-I, ale wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu (157 pacjentów) przeszli do nierandomizowanej części badania UNIFI-M i nadal otrzymywali dawkę podtrzymującą co 8 tygodni; spośród tych pacjentów u większości (62%) utrzymała się odpowiedź, natomiast u 30% uzyskano remisję w 44. tygodniu.

Rozszerzona faza badania

W badaniu UNIFI, pacjenci, którzy ukończyli badanie w 44. tygodniu, mogli kontynuować leczenie w rozszerzonej fazie badania. Spośród 400 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem co 12 lub 8 tygodni w fazie rozszerzonej badania, objawowa remisja utrzymywała się na ogół do tygodnia 200. u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej (lecz nie biologicznej), a także u pacjentów z niepowodzeniem terapii biologicznej, w tym z niepowodzeniem zarówno terapii anty-TNF, jak i wedolizumabem. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali przez 4 lata terapię ustekinumabem i zostali poddani ocenie za pomocą pełnej skali Mayo w 200. tygodniu leczenia podtrzymującego, odpowiednio u 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) pacjentów utrzymało się wygojenie błony śluzowej i remisja kliniczna.

Analiza bezpieczeństwa, obejmująca 457 pacjentów (1289,9 osobo-lat) obserwowanych do 220. tygodnia, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa między 44. a 220. tygodniem, z obserwowanym do 44. tygodnia.

Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w tej fazie rozszerzonej badania podczas trwającego do 4 lat leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Normalizacja endoskopowa

Normalizację endoskopową zdefiniowano jako wynik w podskali endoskopowej Mayo wynoszący 0 i stwierdzono ją już w 8. tygodniu badania UNIFI-I. W 44. tygodniu badania UNIFI-M osiągnęło ją 24% i 29% pacjentów leczonych ustekinumabem, odpowiednio co 12 lub 8 tygodni, w porównaniu z 18% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Histologiczne i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej

Gojenie histologiczne (zdefiniowane jako nacieki neutrofilowe w < 5% krypt, brak uszkodzeń krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarninowania tkanki) oceniono w 8. tygodniu badania UNIFI-I i w 44. tygodniu badania UNIFI-M. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej zalecaną dawkę wystąpiło gojenie histologiczne (36%) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (22%). W 44. tygodniu obserwowano utrzymanie tego efektu gojenia histologicznego u istotnie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (54%) i co 8 tygodni (59%) w porównaniu z placebo (33%).

Połączony punkt końcowy histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej zdefiniowany jako odsetek osób, u których wystąpiło zarówno gojenie błony śluzowej, jak i gojenie histologiczne oceniano w 8. tygodniu badania UNIFI-I i 44. tygodniu badania UNIFI-M. U pacjentów otrzymujących ustekinumab w zalecaniej dawce wykazano znaczącą poprawę w punkcie końcowym

gojenia się histologiczno-endoskopowego błony śluzowej w 8. tygodniu w grupie otrzymującej ustekinumab (18%) w porównaniu z grupą placebo (9%). W 44. tygodniu utrzymanie tego efektu gojenia histologiczno-endoskopowego błony śluzowej stwierdzono u znacznie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (39%) i co 8 tygodni (46%) w porównaniu z placebo (24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 i EuroQoL-5D (EQ-5D).

W 8. tygodniu badania UNIFI-I pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazywali istotnie większą i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie całkowitego wyniku IBDQ, EQ-5D i EQ-5D VAS oraz sumarycznej punktacji składowego psychicznego SF-36 i sumarycznej punktacji składowego fizycznego SF-36 w porównaniu do placebo. Poprawy te utrzymywały się u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu UNIFI-M do 44. tygodnia. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, wg IBDQ i SF-36, utrzymywała się zasadniczo w fazie rozszerzonej do tygodnia 200.

U pacjentów otrzymujących ustekinumab wystąpiła znacznie większa poprawa wydajności pracy, wyrażona jako większa redukcja ogólnych zakłóceń w pracy i zaburzeń aktywności zgodnie z oceną za pomocą kwestionariusza WPAI-GH niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

W 8. tygodniu badania UNIFI-I odsetek pacjentów, którzy byli hospitalizowani w związku z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był istotnie niższy w grupie pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę ustekinumabu (1,6%, 5/322) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (4,4%, 14/319) i żaden pacjent z grupy otrzymującej ustekinumab w zalecanej dawce indukującej nie miał operacji związanej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z 0,6% (2/319) pacjentów w grupie placebo.

W 44. tygodniu badania UNIFI-M zaobserwowano znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u pacjentów w połączonej grupie otrzymującej ustekinumab (2,0%, 7/348) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (5,7%, 10/175). Liczebnie mniejsza liczba pacjentów w grupie ustekinumabu (0,6%, 2/348) przeszła operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (1,7%, 3/175) do 44. tygodnia.

Immunogenność

W czasie leczenia ustekinumabem mogą wytworzyć się przeciwciała przeciw ustekinumabowi i większość z nich ma właściwości neutralizujące. Powstawanie przeciwciał przeciwko ustekinumabowi wiąże się ze zwiększonym klirensiem ustekinumabu u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ustekinumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w analizie pośredniej wielośrodkowego badania fazy 3. (UNITI-Jr) u 48 dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [definiowaną na podstawie wskaźnika aktywności choroby Crohna (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) >30] przez 52 tygodnie leczenia (8 tygodni leczenia indukcyjnego i 44 tygodnie leczenia podtrzymującego).

Pacjenci włączeni do badania albo nie zareagowali odpowiednio na wcześniejszą terapię biologiczną lub konwencjonalną terapię choroby Crohna, albo jej nie tolerowali. Badanie obejmowało otwarte leczenie indukcyjne pojedynczą dawką ustekinumabu, podawaną dożylnie, wynoszącą około 6 mg/kg (patrz punkt 4.2), a następnie randomizowany, podwójnie zaślepiiony schemat podskórnego leczenia podtrzymującego dawką 90 mg ustekinumabu, podawaną co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Wyniki skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 8. tygodniu indukcji (zdefiniowana jako wynik PCDAI ≤ 10). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną, wyniósł 52,1% (25/48) i jest porównywalny do obserwowanego w badaniach fazy 3. ustekinumabu u dorosłych.

Odpowiedź kliniczną zaobserwowano już w 3. tygodniu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku PCDAI o $> 12,5$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów) wyniósł 93,8% (45/48).

Tabela 8 przedstawia analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

Tabela 8: Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego

	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 23	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 25	Całkowita liczba pacjentów N = 48
Remisja kliniczna *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisja kliniczna bez zastosowania kortykosteroidów §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisja kliniczna u pacjentów, którzy byli w remisji klinicznej w 8. tygodniu indukcji *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Odpowiedź kliniczna †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Odpowiedź endoskopowa £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik PCDAI ≤ 10 punktów.

§ Remisję bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik PCDAI ≤ 10 punktów i nieotrzymywanie kortykosteroidów przez co najmniej 90 dni przed tygodniem M-44.

† Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie wyniku PCDAI o $\geq 12,5$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów.

£ Odpowiedź endoskopową definiuje się jako zmniejszenie wyniku SES-CD o $\geq 50\%$ lub wyniku SES-CD ≤ 2 u pacjentów z wyjściowym wynikiem SES-CD ≥ 3 .

Dostosowanie częstości dawkowania

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące i wystąpiła u nich utrata odpowiedzi (LOR) na podstawie wyniku PCDAI, kwalifikowali się do dostosowania dawki. Pacjenci albo zostali przestawieni z leczenia co 12 tygodni na leczenie co 8 tygodni, albo kontynuowali leczenie co 8 tygodni (dostosowanie pozorowane). U 2 pacjentów dostosowano dawkę do krótszego odstępu między dawkami. U tych pacjentów remisję kliniczną osiągnięto u 100% (2/2) pacjentów po 8 tygodniach od dostosowania dawki.

Profil bezpieczeństwa schematu dawki indukcyjnej i obu schematów dawki podtrzymującej w populacji dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.8).

Biomarkery stanu zapalnego w surowicy i kale

Średnia zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w stosunku do wartości wyjściowej w 44. tygodniu leczenia wynosiła, odpowiednio, -11,17 mg/l (24,159) i -538,2 mg/kg (1271,33).

Jakość życia związana ze zdrowiem

Całkowite wyniki IMPACT-III i wszystkie poddomeny (objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe związane ze zmęczeniem i samopoczucie) wykazały klinicznie znaczącą poprawę po 52 tygodniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zalecanej dożylniej dawki indukującej leczenie, mediana maksymalnego stężenia ustekinumabu w surowicy, badanego w 1 godzinę po infuzji, wynosiła 126,1 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna i 127,0 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Eliminacja

Mediana klirenu ogólnoustrojowego (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Mediana okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Crohna, łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów wynosiła około 3 tygodnie, w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów.

Liniowość dawki

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ekspozycja ogólnoustrojowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań podawanego dożylnie ustekinumabu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku lub dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego na zmienność klirensu ustekinumabu wpływały: masa ciała, stężenie albumin w surowicy, płeć i poziom przeciwciał przeciwko ustekinumabowi; chociaż masa ciała była główną współmienną wpływającą na objętość dystrybucji. Ponadto w chorobie Crohna na klirens wpływały: białko C-reaktywne, status niepowodzenia leczenia anty-TNF i rasa (azjatycka w porównaniu do ras innych niż azjatycka). Wpływ tych współmiennych był w zakresie $\pm 20\%$ typowej lub referencyjnej wartości odpowiedniego parametru farmakokinetycznego, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki dla tych współmiennych. Jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało istotnego wpływu na biodostępność ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

Wpływ IL-12 lub IL-23 na regulację aktywności enzymów CYP450 oceniono w badaniu *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, które wykazało, że IL-12 i (lub) IL-23 w stężeniach 10 ng/ml nie zmieniały aktywności ludzkich enzymów CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4; patrz punkt 4.5).

W celu oceny wpływu ustekinumabu na aktywność cytochromu P450 po podaniu dawek indukcyjnych i podtrzymujących u pacjentów z aktywną chorobą Crohna (n=18) przeprowadzono otwarte badanie fazy 1., CNTO1275CRD1003, dotyczące interakcji leków. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), dekskrometorfan (substrat CYP2D6) lub midazolam (substrat CYP3A) podczas jednoczesnego stosowania z ustekinumabem w zatwierdzonym, zalecanym dawkowaniu u pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Stężenia ustekinumabu w surowicy u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o masie ciała co najmniej 40 kg, leczonych zalecaną dawką zależną od masy ciała, były na ogół porównywalne ze stężeniami w populacji dorosłych z chorobą Crohna, leczonych dawką zależną od masy ciała dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia (np. toksyczności narządowej) dla człowieka. Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, przeprowadzone u małp *Cynomolgus*, nie wykazały występowania działań niepożądanych w stosunku do męskich wskaźników płodności ani uszkodzenia płodu lub toksycznego wpływu na rozwój. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w stosunku do żeńskich wskaźników płodności przy zastosowaniu przeciwciał analogicznych do IL-12/23 u myszy.

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy większe niż największa równoważna dawka planowana do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ustekinumabu ze względu na brak odpowiedniego modelu przeciwciał, które nie wykazywałyby reakcji krzyżowej z białkiem IL-12/23 p40 gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

EDTA disodowa sól dwuwodna (E385)
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-metionina
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Produkt leczniczy Qoyvolma należy rozcieńczać w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Produktu leczniczego Qoyvolma nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi w tym samym zestawie do infuzji dożylnych.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Nie zamrażać.

Poszczególne fiołki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 25°C, maksymalnie przez jeden okres do 31 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia fiołki z lodówki. W dowolnym momencie przed upływem tego 31-dniowego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce i przechowywać tam do upływu terminu ważności. Wyrzucić fiołkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 31 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w lodówce lub w temperaturze pokojowej do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W razie potrzeby poszczególne fiołki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) (patrz punkt 6.3).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

26 ml roztworu w fiołce ze szkła typu I o pojemności 30 ml, zamkniętej gumową zatyczką. Produkt leczniczy Qoyvolma jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiołkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiołki z roztworem produktu leczniczego Qoyvolma nie należy wstrząsać. Roztwór przed podaniem należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do bładożółtego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub zawiera obce cząstki.

Rozcieńczanie

Produkt leczniczy Qoyvolma koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozcieńczony i przygotowany przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki.

1. Obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta dawkę i liczbę niezbędnych fiołek produktu leczniczego Qoyvolma (patrz punkt 4.2, tabela 1). Każda 26 ml fiołka produktu leczniczego Qoyvolma zawiera 130 mg ustekinumabu. Należy stosować tylko pełne fiołki produktu leczniczego Qoyvolma.
2. Pobrać i usunąć z 250 ml worka infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą dodawanej objętości produktu leczniczego Qoyvolma (usunąć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą fiołkę produktu leczniczego Qoyvolma, dla 2 fiołek usunąć 52 ml, dla 3 fiołek usunąć 78 ml, dla 4 fiołek usunąć 104 ml)
3. Pobrać 26 ml produktu leczniczego Qoyvolma z każdej potrzebnej fiołki i wprowadzić do 250 ml worka infuzyjnego. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Delikatnie wymieszać.

4. Przed podaniem obejrzyć rozcieńczony roztwór. Nie stosować w razie stwierdzenia widocznych nieprzejrzystych cząstek, przebarwień lub obcych cząstek.
5. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę. Infuzja powinna zakończyć się w ciągu czterdziestu ośmiu godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym.
6. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, apirogeny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 mikrometra).
7. Każda fiolka jest tylko do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1925/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 czerwca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Qoyvolma zawiera 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) lub 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

Roztwór do wstrzykiwań.

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Roztwór do wstrzykiwań.

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do bladożółtego, a jego pH wynosi $5,7 \pm 0,2$. Osmolalność roztworu wynosi 275 – 355 mmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, bez odpowiedzi na leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja na inne terapie ogólnoustrojowe obejmujące leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*, PsA)

Produkt leczniczy Qoyvolma w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

Choroba Crohna u osób dorosłych

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNFα.

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną lub biologiczną albo nietolerancja tych terapii.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Qoyvolma jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Qoyvolma.

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Qoyvolma jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała > 100 kg

Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów produkt podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa (patrz punkt 5.1, tabela 4).

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Qoyvolma jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Alternatywnie można zastosować dawkę 90 mg u pacjentów z masą ciała > 100 kg.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu u dzieci z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat oraz u dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów w wieku poniżej 18 lat.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)

Zalecana dawka produktu leczniczego Qoyvolma zależy od masy ciała, co przedstawiono poniżej (tabele 1 i 2). Produkt leczniczy Qoyvolma należy podawać podskórnie w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni.

Tabela 1 Zalecana dawka produktu leczniczego Qoyvolma u dzieci i młodzieży

Masa ciała w czasie podawania	Zalecana dawka
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 kg do ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Aby wyliczyć objętość do wstrzyknięcia (ml) dla pacjentów o masie ciała < 60 kg, należy użyć następującego wzoru: masa ciała (kg) x 0,0083 (ml/kg) lub patrz tabela 2. Wyliczoną objętość należy zaokrąglić do najbliższej wartości 0,01 ml i podać za pomocą strzykawki z podziałką co 1 ml. Dostępna jest fiolka zawierająca 45 mg dla dzieci i młodzieży, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż 45 mg.

Tabela 2 Objętości produktu leczniczego Qoyvolma do wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży z łuszczycą o masie ciała < 60 kg

Masa ciała w czasie podawania (kg)	Dawka (mg)	Objętość do wstrzyknięcia (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

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Dorośli

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W schemacie leczenia pierwszą dawkę produktu leczniczego Qoyvolma podaje się dożylnie.

Dawkowanie dożylnie przedstawiono w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego Qoyvolma 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego Qoyvolma 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną (patrz punkt 5.1).

Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożyłnej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

Podczas leczenia produktem leczniczym Qoyvolma można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Qoyvolma, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania.

W chorobie Crohna lub wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tygodni jest bezpieczne i skuteczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg)

W schemacie leczenia pierwszą dawkę produktu Qoyvolma podaje się dożylnie. Dawkowanie dożylnie, patrz punkt 4.2 ChPL produktu Qoyvolma 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pierwsze podskórne podanie dawki 90 mg produktu Qoyvolma należy wykonać w 8. tygodniu po podaniu dawki dożyłnej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci, u których wystąpi utrata odpowiedzi na dawkowanie co 12 tygodni, mogą odnieść korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania do co 8 tygodni (patrz punkt 5.1, punkt 5.2).

Pacjenci mogą następnie otrzymywać dawkę co 8 tygodni lub co 12 tygodni, zgodnie z oceną kliniczną (patrz punkt 5.1).

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od podania dożyłnej dawki indukcyjnej lub po 16 tygodniach od dostosowania dawki.

Podczas leczenia produktem Qoyvolma można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących, związków 5-aminosalicylanowych (5-ASA), antybiotyków i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem Qoyvolma, można zmniejszyć dawkę tych leków lub je odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Qoyvolma 45 mg w fiolkach lub 45 mg i 90 mg w ampułkostrzykawkach podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt leczniczy Qoyvolma. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia przepisanej ilości produktu leczniczego Qoyvolma, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania leku i szczególnymi środkami ostrożności podczas stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych zakażeń oraz reaktywować zakażenia utajone. W trakcie badań klinicznych (w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe u pacjentów przyjmujących ustekinumab (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano zakażenia oportunistyczne, w tym reaktywację gruźlicy, inne oportunistyczne zakażenia bakteryjne (w tym atypowe zakażenie prątkami gruźlicy, zapalenie opon mózgowych wywołane przez pałeczki *Listeria*, zapalenie płuc wywołane przez pałeczki *Legionella* oraz *nokardiozę*), oportunistyczne zakażenia grzybicze, oportunistyczne zakażenia wirusowe (w tym zapalenie mózgu wywołane przez wirus opryszczki pospolitej *Herpes simplex 2*) oraz zakażenia pasożytnicze (w tym toksoplazmozę oczną).

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego Qoyvolma u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Qoyvolma należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlica. Produktu leczniczego Qoyvolma nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego Qoyvolma należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego Qoyvolma u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy Qoyvolma, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego Qoyvolma nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali ustekinumab w trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może być większe u pacjentów z łuszczycą, którzy w trakcie choroby byli leczeni innymi lekami biologicznymi.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania ustekinumabu. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Qoyvolma u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, pacjentów wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PUVA, należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry (patrz punkt 4.8).

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Qoyvolma (patrz punkt 4.8).

Oddechowe

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie ustekinumabu obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia ustekinumabem należy regularnie oceniać czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak Bacillus Calmette-Guérin (BCG)] jednocześnie z produktem leczniczym Qoyvolma. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących ustekinumab. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym Qoyvolma powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być

wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.5 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Qoyvolma mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie ustekinumabem nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwtyężcowe (patrz punkt 5.1).

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia ustekinumabu oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych dotyczących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego Qoyvolma oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumab nie był badany u pacjentów, u których stosowana była immunoterapia alergii. Nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą po zastosowaniu leczenia ustekinumabem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z łuszczycą plackowatą, jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczycy erytrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Qoyvolma, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczniem, w tym skórny tocznia rumieniowatego i zespołu toczniopodobnego. Jeśli wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub jeśli towarzyszy im ból stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się do lekarza. W przypadku potwierdzenia rozpoznania choroby związanej z toczniem, należy przerwać stosowanie ustekinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali ustekinumab, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by stwierdzić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Polisorbat 80

Produkt leczniczy Qovvolma zawiera 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) lub 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Qovvolma.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych 3. fazy, u pacjentów chorujących na łuszczycę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyroksyny) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów ($> 5\%$ badanej populacji) przyjmowało jednocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ, 6-merkaptopuryna, azatiopryna i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNF α u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF α i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki badania *in vitro* i badania fazy 1. u pacjentów z aktywną chorobą Crohna nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ustekinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Dane zebrane prospektywnie z umiarkowanej liczby ciąży po ekspozycji na ustekinumab, ze znanymi wynikami, w tym ponad 450 ciąży narażonych w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych u noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Qoyvolma w czasie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w czasie ciąży. Kliniczny wpływ tego faktu nie jest znany, jednak ryzyko zakażenia u niemowląt narażonych w okresie płodowym na ustekinumab może być zwiększone po urodzeniu.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Karmienie piersią

Ograniczone dane pochodzące z literatury sugerują, że ustekinumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po podaniu doustnym. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Qoyvolma należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego Qoyvolma dla matki.

Płodność

Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Qoyvolma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu ustekinumabu, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab u dorosłych podczas 14 badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 6710 pacjentów (4135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1749 pacjentów z chorobą Crohna i 826 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Obejmowały one zastosowanie ustekinumabu w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez co najmniej 6 miesięcy (4577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3648 pacjentów). 2194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1148 pacjentów z łuszczycą lub chorobą Crohna było narażonych przez co najmniej 5 lat.

Tabela 3 przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 3 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok Niezbyt często: zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Niezbyt często: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból jamy ustnej i gardła Niezbyt często: przekrwienie jamy nosowej Rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc Bardzo rzadko: organizujące się zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, nudności, wymioty

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd Niezbyst często: łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik Rzadko: złuszczone zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością Bardzo rzadko: pemfigoid pęcherzowy, skórny toczeń rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbyst często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia

* patrz punkt 4.4 Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna wśród pacjentów leczonych ustekinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. W okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, częstość występowania infekcji wynosiła 1,36 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,34 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia wystąpiły z częstością 0,03 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (30 przypadków ciężkich infekcji w grupie 930 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stanowiących 15 227 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Częstość występowania infekcji wynosiła 0,85 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,02 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (289 przypadków ciężkich infekcji w grupie 15 227 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje obejmowały przypadki zapalenia płuc, ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit oraz zakażeń wirusowych.

W badaniach klinicznych u pacjentów z postacią gruźlicy utajonej, którzy jednocześnie przyjmowali izoniazyd, nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,11 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów

przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reprezentujących 15 205 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,50 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ta częstość występowania nowotworów złośliwych odnotowana u pacjentów leczonych ustekinumabem była porównywalna z częstością spodziewaną w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 0,94 [95% przedział ufności: 0,73; 1,18], dostosowany do wieku, płci i rasy). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, czerniak, rak okrężnicy i odbytnicy i rak piersi. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,46 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjento-lat obserwacji). Stosunek liczby pacjentów z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kolczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących stosowania ustekinumabu w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów u < 1% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w dwóch badaniach fazy 3 u dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie przeprowadzono u 110 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, leczonych do 60 tygodni, a drugie badanie przeprowadzono u 44 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, leczonych do 56 tygodni. Zasadniczo, zdarzenia niepożądane stwierdzone w tych dwóch badaniach z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu 1 roku były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu badano w jednym badaniu fazy 1. i jednym badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, odpowiednio, do 240. tygodnia i 52. tygodnia. Zasadniczo profil bezpieczeństwa w tej kohorcie (n = 71) był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach u dorosłych z chorobą Crohna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 6 mg/kg, podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca

się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05.

Qoyvolma jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. natural killer) oraz różnicowanie komórek CD4⁺ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL-12 i IL-23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów, chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężenia stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazie rozszerzonej badania do tygodnia 200.

Immunizacja

Podczas długoterminowego rozszerzenia badania nad łuszczycą 2 (PHOENIX 2), dorośli pacjenci leczeni ustekinumabem przez co najmniej 3,5 roku, wykazali podobną odpowiedź przeciwciał na zarówno polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom, jak i szczepionki przeciw tężcowe, podobnie jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczycą nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciw pneumokokowym i przeciw tężcowym, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej ustekinumabem i w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Łuszczyca plackowata (dorośli)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, przeprowadzonych z udziałem 1996 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia systemowego. Dodatkowo randomizowane badanie z maskowaniem danych dla oceniającego i aktywną kontrolą porównało ustekinumab i etanercept u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, MTX lub metody PUVA.

Badanie 1. nad łuszczycą (PHOENIX 1) przeprowadzono z udziałem 766 pacjentów. U 53% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub występowały przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniach: 0. i 4., a następnie tę samą dawkę co 12 tygodni. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniach: 0. i 4., przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniach: 12. i 16., a następnie przyjmowali tę samą dawkę, co 12 tygodni. Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, którzy uzyskali odpowiedź w postaci wskaźnika zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy (PASI Index) 75 (poprawa PASI co najmniej o 75% w stosunku do wartości wyjściowej), zarówno w 28., jak i 40. tygodniu, zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, co 12 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo (tj. odstawienie leku). Pacjenci, którzy w 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, ponownie rozpoczęli przyjmowanie ustekinumabu według swojego początkowego sposobu dawkowania w momencie, gdy utracili co najmniej 50% uzyskanej w 40. tygodniu poprawy wartości PASI. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 76. tygodnia, licząc od momentu pierwszego podania badanego leku.

Badanie 2. nad łuszczycą (PHOENIX 2) przeprowadzono z udziałem 1230 pacjentów. U 61% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniach: 0. i 4., a następnie dodatkową dawkę w 16. tygodniu. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniach: 0. i 4., przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniach: 12. i 16. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 52. tygodnia, licząc od momentu rozpoczęcia leczenia.

Badanie 3. nad łuszczycą (ACCEPT) przeprowadzono z udziałem 903 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, u których reakcja na leczenie była niewystarczająca, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. W badaniu tym porównywano skuteczność ustekinumabu z etanerceptem oraz oceniano bezpieczeństwo stosowania obu leków. Podczas 12-tygodniowej części badania z aktywną kontrolą pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu), ustekinumab w dawce 45 mg w tygodniach: 0. i 4. lub ustekinumab w dawce 90 mg w tygodniach: 0. i 4.

Wyjściowa charakterystyka chorobowa pacjentów była generalnie zgodna we wszystkich grupach terapeutycznych badań 1. i 2. nad łuszczycą przy średniej wartości początkowej PASI wynoszącej od 17 do 18, średniej wartości wyjściowej powierzchni ciała (ang. Body Surface Area, BSA) ≥ 20 , i średniej wartości wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI) wynoszącym od 10 do 12. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. Psoriatic Arthritis, PsA) wystąpiło u około jednej trzeciej pacjentów (badanie 1. nad łuszczycą) oraz jednej czwartej pacjentów (badanie 2. nad łuszczycą). Podobne nasilenie choroby stwierdzano również w badaniu 3. nad łuszczycą.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu (patrz tabele 4 i 5).

Tabela 4 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w badaniu 1. nad łuszczycą (PHOENIX 1) oraz badaniu 2. nad łuszczycą (PHOENIX 2)

	12. tydzień 2 dawki (0. tydzień i 4. tydzień)			28. tydzień 3 dawki (0. tydzień, 4. tydzień i 16. tydzień)	
	Placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Badanie 1 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odpowiedź N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odpowiedź N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Badanie 2 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odpowiedź N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odpowiedź N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z placebo

^b PGA (ang. Physician Global Assessment) = całościowa ocena lekarska

Tabela 5 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w 12. tygodniu w badaniu 3. nad łuszczycą (ACCEPT)

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (0. i 4. tydzień)	
		45 mg	90 mg
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	347	209	347
PASI 50 odpowiedź N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (0. i 4. tydzień)	
		45 mg	90 mg
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odpowiedź N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Liczba pacjentów > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odpowiedź N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a $p < 0,001$ dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z etanerceptem

^b $p = 0,012$ dla ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z etanerceptem

W badaniu 1. nad łuszczycą stabilność wskaźnika PASI 75 była znacząco wyższa przy ciągłym leczeniu w porównaniu z odstawieniem leku ($p < 0,001$). Podobne wyniki zostały zaobserwowane w przypadku każdej z dawek ustekinumabu. Po 1. roku (52. tydzień), 89% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75 w porównaniu z 63% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku) ($p < 0,001$). Po 18 miesiącach (76. tydzień), 84% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75, w porównaniu z 19% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku). Po 3 latach (148. tydzień), 82% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75. Po 5 latach (244. tydzień), 80% pacjentów ponownie przydzielonych losowo do leczenia podtrzymującego miało odpowiedź PASI 75.

Wśród pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, którzy ponownie rozpoczęli leczenie według swojego początkowego sposobu dawkowania ustekinumabu po utracie $\geq 50\%$ uzyskanej poprawy wartości PASI, 85% uzyskało ponownie odpowiedź PASI 75 w ciągu 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 1. nad łuszczycą, w 2. tygodniu i w 12. tygodniu osiągnięcie znacząco większej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej znalazło odzwierciedlenie w wartości DLQI w każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się do 28. tygodnia. Podobnie, znacząca poprawa została odnotowana w badaniu 2. nad łuszczycą w tygodniach: 4. i 12., i utrzymywała się do 24. tygodnia. W badaniu 1. nad łuszczycą poprawa osiągnięta w zakresie kontroli przebiegu łuszczycy paznokci (wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci), w punktacji dotyczącej parametrów fizykalnych i umysłowych skali SF-36 oraz analogowo-wzrokowej skali świadku (ang. Itch Visual Analogue Scale, VAS) była również znacząca w każdej z grup leczonych ustekinumabem, w porównaniu z placebo. W badaniu 2. nad łuszczycą wyniki uzyskane w szpitalnej skali lęku i depresji (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) oraz w kwestionariuszu ograniczeń zawodowych (ang. Work Limitations Questionnaire, WLQ) były również znacząco lepsze w przypadku każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA) (dorośli)

Wykazano, że ustekinumab łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze stanem zdrowia i zmniejsza postęp uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym PsA.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano u 927 pacjentów w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u pacjentów z czynnym PsA (≥ 5 stawów z obrzękiem i ≥ 5 tkliwych stawów) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease modifying antirheumatic, DMARD). Pacjenci w tych badaniach mieli rozpoznanie PsA od co najmniej 6 miesięcy. Do badań włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym z zapaleniem wielostawowym bez guzków reumatoidalnych (39%), ze spondylozą z zapaleniem stawów obwodowych (28%), z asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych (21%), zajęciem dystalnych

stawów międzypaliczkowych (12%) i okaleczającym zapaleniem stawów (0,5%). Na początku obu badań odpowiednio ponad 70% i 40% pacjentów miało zapalenie przyczepów ścięgniastych i paliczków. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących leczenie ustekinumabem w dawce 45 mg, 90 mg lub placebo, podawanych podskórnie w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni (q12w). Około 50% pacjentów kontynuowało przyjmowanie stałych dawek MTX (≤ 25 mg/tydzień).

W badaniu 1. PsA (PSUMMIT I) i badaniu 2. PsA (PSUMMIT II), odpowiednio 80% i 86% pacjentów, było wcześniej leczonych z zastosowaniem DMARD. W badaniu 1. wcześniejsze leczenie za pomocą antagonistów czynnika martwicy nowotworów (TNF) α nie było dozwolone. W badaniu 2. większość pacjentów (58%, $n = 180$) było wcześniej leczonych za pomocą co najmniej jednego antagonisty czynnika martwicy nowotworów (TNF) α , z czego ponad 70% przerwało w dowolnym czasie leczenie przeciw-TNF α z powodu braku skuteczności lub nietolerancji.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie ustekinumabem powodowało znaczącą poprawę parametrów oceny choroby w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź 20 punktów wg ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. tygodniu. Kluczowe wyniki skuteczności przedstawiono poniżej w tabeli 6.

Tabela 6 Liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniu 1. (PSUMMIT I) i badaniu 2. (PSUMMIT II) nad łuszczykowym zapaleniem stawów w 24. tygodniu.

	Badanie 1 nad łuszczykowym zapaleniem stawów			Badanie 2 nad łuszczykowym zapaleniem stawów		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	206	205	204	104	103	105
Odpowiedź ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Odpowiedź ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Odpowiedź ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA ^d	146	145	149	80	80	81
Odpowiedź PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Odpowiedź PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Odpowiedź połączona PASI 75 i ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpowiedź ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA ^d	105	105	111	54	58	57
Odpowiedź PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)

	Badanie 1 nad łuszczycowym zapaleniem stawów			Badanie 2 nad łuszczycowym zapaleniem stawów		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Liczba pacjentów > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpowiedź ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA ^d	41	40	38	26	22	24
Odpowiedź PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA łuszczycowym zajęciem skóry w punkcie początkowym

Odpowiedzi ACR wynoszące: 20, 50 i 70, ulegały poprawie lub utrzymywały się do 52. tygodnia (badanie PsA 1 i 2) oraz do 100. tygodnia (badanie PsA 1). W badaniu PsA 1, odpowiedzi ACR 20 w 100. tygodniu uzyskano u odpowiednio 57% i 64% pacjentów przyjmujących dawkę 45 mg i 90 mg. W badaniu PsA 2, odpowiedzi ACR 20 w 52. tygodniu uzyskano u, odpowiednio 47% i 48% pacjentów przyjmujących dawkę 45 mg i 90 mg.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmodyfikowane kryteria odpowiedzi PsA (PsARC) były także znacząco większe w grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu do placebo w 24. tygodniu. Odpowiedzi PsARC utrzymywały się do tygodni: 52. i 100. U większego odsetka pacjentów leczonych ustekinumabem, ze spondylozą z zajęciem stawów obwodowych jako pierwszej lokalizacji, wykazano 50- i 70-procentową poprawę w punktacji BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) w porównaniu do placebo w 24. tygodniu.

Odpowiedzi stwierdzone w grupach leczonych ustekinumabem były podobne u pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących jednocześnie MTX i utrzymywały się do tygodni: 52. i 100. Pacjenci wcześniej leczeni antagonistami TNF α , którzy otrzymywali ustekinumab, uzyskali lepsze odpowiedzi w 24. tygodniu niż pacjenci otrzymujący placebo (odpowiedź ACR 20 w 24. tygodniu dla 45 mg i 90 mg wyniosła, odpowiednio 37% i 34% w porównaniu do placebo 15%; $p < 0,05$), i utrzymywały się one do 52. tygodnia.

U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych i (lub) paliczków w punkcie początkowym, stwierdzono w 24. tygodniu badania PsA 1 znaczącą poprawę w przebiegu zapalenia przyczepów ścięgniętych i paliczków w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. W badaniu PsA 2 stwierdzono w 24. tygodniu znaczącą poprawę w przebiegu zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz liczbową poprawę (nieistotną statystycznie) punktacji zapalenia paliczków w grupie stosującej ustekinumab w dawce 90 mg w porównaniu do placebo. Poprawy punktacji zapalenia przyczepów ścięgniętych i paliczków utrzymywały się do tygodni: 52. i 100.

Odpowiedź radiograficzna

Uszkodzenia strukturalne w rękach i nogach wykazano w zmianie całkowitej punktacji van der Heijde-Sharp (vdH-S), zmodyfikowanej dla PsA przez dodanie dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk, w porównaniu do wartości początkowych. Dokonano wcześniejszej zintegrowanej analizy łączącej dane od 927 osób z obu badań PsA 1 i 2. Ustekinumab wykazał istotne statystycznie zmniejszenie postępu uszkodzeń strukturalnych w porównaniu do placebo, co zmierzono jako zmianę od punktu początkowego do tygodnia 24. całkowitej zmodyfikowanej punktacji vdH-S (średni $\pm$ SD wynik wyniósł $0,97 \pm 3,85$ w grupie placebo w porównaniu do, odpowiednio $0,40 \pm 2,11$ i $0,39 \pm 2,40$ w grupach stosujących ustekinumab w dawce 45 mg ($p < 0,05$) i 90 mg ($p < 0,001$). Działanie to wykazano w badaniu PsA 1. Działanie to uznano za niezależne od jednoczesnego stosowania MTX i utrzymywało się ono do 52. tygodnia (zintegrowana analiza) i 100. tygodnia (badanie PsA 1).

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

U pacjentów leczonych ustekinumabem wykazano znaczącą poprawę sprawności fizycznej w tygodniu 24. w ocenie za pomocą kwestionariusza HAQ-DI (ang. Disability Index of the Health Assessment Questionnaire). Odsetek pacjentów, u których uzyskano klinicznie znaczącą poprawę $\geq 0,3$ wyniku HAQ-DI w stosunku do punktu początkowego, był również znacząco większy w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. Poprawa punktacji HAQ-DI w stosunku do wartości początkowych utrzymywała się do tygodni: 52. i 100.

Stwierdzono znaczącą poprawę wyników DLQI w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 24. tygodniu i utrzymywały się one do tygodni: 52. i 100. W badaniu PsA 2 stwierdzono znaczącą poprawę wyników FACIT-F (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 24. tygodniu. Odsetek pacjentów, u których uzyskano znaczącą klinicznie poprawę w ocenie zmęczenia (4 punkty w FACIT-F) był także znacząco większy w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. Poprawy punktacji FACIT utrzymywały się do 52. tygodnia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ustekinumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Wykazano, że ustekinumab łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe, poprawia jakość życia związaną ze stanem zdrowia u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z łuszczycą plackowatą.

Młodzież (w wieku 12-17 lat)

Skuteczność ustekinumabu oceniano u 110 dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3. (CADMUS). Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo ($n = 37$) lub zalecaną dawkę ustekinumabu (patrz punkt 4.2; $n = 36$), lub połowę zalecanej dawki ustekinumabu ($n = 37$) we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. W 12. tygodniu pacjenci otrzymujący placebo zostali przestawieni na ustekinumab.

Do badania mogli być włączeni pacjenci z PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 i BSA zajęta w co najmniej 10%, którzy kwalifikowali się do leczenia układowego lub fototerapii. Około 60% pacjentów było wcześniej leczonych klasycznymi lekami o działaniu ogólnoustrojowym lub fototerapią. Około 11% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA: czysto (0) lub minimalny (1) w 12. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PASI 75, PASI 90, zmianę od początku badania indeksu CDLQI (ang. Children's Dermatology Life Quality Index), zmianę od początku badania punktacji całkowitej w skali PedsQL (ang. Paediatric Quality of Life Inventory) w 12. tygodniu. Osoby leczone ustekinumabem wykazały w 12. tygodniu. znamienne większą poprawę objawów łuszczycy i jakości życia związanej ze stanem zdrowia w porównaniu do placebo (tabela 7).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności przez 52 tygodnie od pierwszego podania badanego leku. Odsetek pacjentów z wynikiem PGA: czysto (0) lub minimalnie (1) i odsetek osiagających PASI 75 zaczął różnić się pomiędzy grupami leczonymi ustekinumabem i otrzymującymi placebo na pierwszej wizycie w 4. tygodniu, osiagając maksimum w 12. tygodniu. Poprawy wyników PGA, PASI, CDLQI i PedsQL utrzymywały się do 52. tygodnia. (tabela 7).

Tabela 7 Podsumowanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w tygodniach: 12. i 52.

Badanie łuszczycy u dzieci i młodzieży (CADMUS) (w wieku od 12 do 17 lat)			
	12. tydzień		52. tydzień
	Placebo	Zalecana dawka ustekinumabu	Zalecana dawka ustekinumabu
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacjenci randomizowani	37	36	35
PGA			
PGA: czysto (0) lub minimalne (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA: czysto (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
odpowiedzi PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
odpowiedzi PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
odpowiedzi PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI: 0 lub 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Zmiana od początku badania średnia (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: dermatologiczne narzędzie do oceny wpływu choroby skóry na jakość życia związaną ze stanem zdrowia w populacji dzieci i młodzieży. CDLQI 0 lub 1 wskazuje brak wpływu na jakość życia dziecka.

^c p = 0,002

^d PedsQL: ogólna skala jakości życia związanej ze stanem zdrowia opracowana do stosowania w populacji dzieci i młodzieży. W grupie placebo w 12. tygodniu, N = 36

^e p = 0,028

Podczas okresu badania z kontrolą placebo do 12. tygodnia, skuteczność zarówno w grupie otrzymującej zalecaną dawkę, jak i grupie otrzymującej połowę zalecanej dawki była generalnie porównywalna w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (odpowiednio 69,4% i 67,6%), chociaż stwierdzono wpływ dawki na kryteria skuteczności wyższego rzędu (np. PGA : czysto (0), PASI 90). Po 12. tygodniu skuteczność była generalnie większa i dłużej utrzymywała się w grupie otrzymującej zalecaną dawkę niż jej połowę, w której umiarkowane zmniejszenie skuteczności obserwowano częściej pod koniec każdej 12-tygodniowej przerwy w stosowaniu leku. Profile bezpieczeństwa zalecanej dawki i połowy zalecanej dawki były porównywalne..

Dzieci (w wieku 6-17 lat)

Skuteczność ustekinumabu badano u 44 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniu 3. fazy (CADMUS Jr.). Pacjentów leczono zalecaną dawką ustekinumabu (patrz punkt 4.2; n = 44) we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach 0 i 4, a następnie co 12 tygodni.

Do badania kwalifikowali się pacjenci z PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 i zajęciem co najmniej 10% powierzchni ciała, którzy byli kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii. Około 43% pacjentów było wcześniej poddanych konwencjonalnej terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii. Około 5% pacjentów miało wcześniej kontakt z lekami biologicznymi.

Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA czysto (0) lub minimalne (1) w 12. tygodniu. Drugorzędnymi punktami końcowymi były PASI 75, PASI 90 i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej indeksu CDLQI w tygodniu 12. W 12. tygodniu pacjenci leczeni ustekinumabem wykazali klinicznie znaczące zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy i poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (tabela 8).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności przez okres do 52 tygodni po pierwszym podaniu badanego leku. Odsetek pacjentów z wynikiem PGA czysto (0) lub minimalne (1) w 12 tygodniu wynosił 77,3%. Skuteczność (zdefiniowana jako PGA 0 lub 1) obserwowano już podczas pierwszej wizyty w 4. tygodniu po wizycie rozpoczynającej badanie, a odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA równy 0 lub 1, wzrósł do 16. tygodnia, a następnie pozostał względnie stabilny do 52. tygodnia. Poprawa wskaźników PGA, PASI i CDLQI utrzymywała się do tygodnia 52. (tabela 8).

Tabela 8 Podsumowanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w tygodniach 12. i 52.

Badanie luszczycy u dzieci (CADMUS Jr.) (wiek 6-11 lat)		
	Tydzień 12.	Tydzień 52.
	Zalecana dawka ustekinumabu	Zalecana dawka ustekinumabu
	N (%)	N (%)
Włączeni pacjenci	44	41
PGA		
PGA czysto (0) lub minimalne (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA czysto (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
odpowiedzi PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
odpowiedzi PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
odpowiedzi PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacjenci z CDLQI > 1 na początku badania	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 lub 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: dermatologiczne narzędzie do oceny wpływu choroby skóry na jakość życia związaną ze stanem zdrowia w populacji dzieci i młodzieży. CDLQI 0 lub 1 wskazuje na brak wpływu na jakość życia dziecka.

Choroba Crohna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną chorobą Crohna (z indeksem CDAI [ang. Crohn's Disease Activity Index] wynoszącym ≥ 220 i ≤ 450). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylniej indukcji leczenia (UNITI-1 i UNITI-2), a następnie 44-tygodniowego randomizowanego badania leczenia podtrzymującego dawkami podskórnymi (IM-UNITI), łącznie 52 tygodnie terapii.

Badania indukcji obejmowały 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI ≥ 100 punktów) w 6 tygodniu. W obu badaniach dane dotyczące skuteczności zbierano i analizowano przez 8 tygodni. Dopuszczano możliwość jednoczesnego stosowania doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących, aminosalicylanów i antybiotyków i 75% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do grup, które otrzymały pojedynczą dożylną zalecaną stratyfikowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz punkt 4.2 w ChPL dla produktu leczniczego Qoyvolma, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) lub stałą dawkę 130 mg ustekinumabu, lub placebo w 0. tygodniu.

Pacjenci w badaniu UNITI-1 mieli niepowodzenie lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia anty-TNF α . Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1. wcześniejszej terapii anty-TNF α , a 52% miało niepowodzenie 2. lub 3. wcześniejszych terapii anty-TNF α . W tym badaniu 29,1% pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź na początku (primary non-responders), 69,4% utraciło wstępną odpowiedź (secondary non-responders), a 36,4% nie tolerowało leczenia anty-TNF α .

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF α (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNF α , lecz nie mieli niepowodzenia tej terapii (31,4%).

W obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, u znacząco większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną i remisję w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu do placebo (tabela 9). Odpowiedź kliniczna i remisja u pacjentów leczonych ustekinumabem były znamienne już w 3. tygodniu i ulegały poprawie aż do 8. tygodnia. W tych badaniach indukcji leczenia, skuteczność była większa i trwalsza w grupie otrzymującej stratyfikowaną dawkę w porównaniu z grupą otrzymującą stałą dawkę 130 mg. Dlatego też zaleca się, by inicjująca dawka dożylna była dostosowana do masy ciała.

Tabela 9 Indukcja odpowiedzi klinicznej i remisja w badaniach UNITI-1 i UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Zalecana dawka ustekinumabu N = 249	Placebo N = 209	Zalecana dawka ustekinumabu N = 209
Remisja kliniczna, 8. tydzień	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8. tydzień	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI $\leq$ 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

Odpowiedź 70 punktów definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 70 punktów

* Niepowodzenia leczenia anty-TNF α

** Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

^a p < 0,001

^b p < 0,01

W badaniu leczenia podtrzymującego (IM-UNITI), oceniano 388 pacjentów, którzy uzyskali 100 punktów odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu. w badaniach indukcji leczenia ustekinumabem UNITI-1 i UNITI-2. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat podskórnego dawkowania podtrzymującego 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, lub 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (informacje na temat zalecanego dawkowania podtrzymującego, patrz punkt 4.2).

U znacząco większego odsetka pacjentów utrzymywała się remisja i odpowiedź kliniczna w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 10).

Tabela 10 Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 [†]
Remisja kliniczna	36%	53% ^a	49% ^b

Odpowiedź kliniczna	44%	59% ^b	58% ^b
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% ^a	43% ^c
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

* Grupa placebo składała się z pacjentów z odpowiedzią na ustekinumab, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo na początku leczenia podtrzymującego

† Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

‡ Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNF α

§ Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNF α

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominalnie istotne ($p < 0,05$)

W badaniu IM-UNITI, 29 ze 129 pacjentów nie utrzymało odpowiedzi na ustekinumab podczas dawkowania co 12 tygodni i zmieniono u nich dawkowanie z co 12 tygodni na co 8 tygodni. Utratę odpowiedzi definiowano jako wynik CDAI ≥ 220 punktów oraz zwiększenie o ≥ 100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

Pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na indukcję leczenia ustekinumabem w 8 tygodniu w badaniach indukcji UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacjentów), włączono do nierandomizowanej fazy badania leczenia podtrzymującego (IM-UNITI) i podawano im wtedy podskórnie 90 mg ustekinumabu. Osiem tygodni później, 50,5% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną i kontynuowało leczenie podtrzymujące co 8 tygodni; wśród tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podtrzymujące, większość utrzymała odpowiedź (68,1%) i osiągnęła remisję (50,2%) w 44. tygodniu, z podobnymi odsetkami do pacjentów, u których na początku uzyskano odpowiedź na indukcję leczenia ustekinumabem.

Spośród 131 pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukcję leczenia ustekinumabem i zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku fazy leczenia podtrzymującego, 51 następnie utraciło odpowiedź i otrzymywało podskórnie 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni. Większość pacjentów, którzy utracili odpowiedź i wznowiono u nich leczenie ustekinumabem, wznowiono to leczenie w ciągu 24 tygodni od infuzji indukującej leczenie. Spośród tych 51 pacjentów, 70,6% osiągnęło odpowiedź kliniczną, a 39,2% osiągnęło remisję kliniczną w 16 tygodni od otrzymania pierwszej podskórnej dawki ustekinumabu.

W badaniu IM-UNITI, pacjenci, którzy ukończyli badanie do 44. tygodnia, mogli zostać zakwalifikowani do kontynuacji leczenia w rozszerzonej fazie badania. Wśród 567 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem w fazie rozszerzonej, remisja kliniczna i odpowiedź na leczenie utrzymywały się na ogół do 252. tygodnia zarówno u pacjentów z niepowodzeniem terapii TNF, jak i u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnych.

W tym rozszerzonym badaniu, podczas terapii trwającej do 5 lat, nie stwierdzono u pacjentów z chorobą Crohna żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Endoskopia

Wygląd endoskopowy błony śluzowej oceniano w dodatkowym badaniu u 252 pacjentów spełniających początkowe kryteria endoskopowe aktywności choroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), skali złożonej z 5 segmentów krętniczo-okrężniczych dotyczących obecności/wielkości owrzodzeń, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez owrzodzenia, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez jakiegokolwiek inne zmiany i obecności/rodzaju zwężeń. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, zmiana wyniku SES-CD była większa w grupie otrzymującej ustekinumab ($n = 155$, średnia zmiana = -2,8) niż w grupie otrzymującej placebo ($n = 97$, średnia zmiana = -0,7; $p = 0,012$).

Odpowiedź dotycząca przetok

W podgrupie pacjentów z drożnymi przetokami na początku badania (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) pacjentów leczonych ustekinumabem osiągnęło odpowiedź w zakresie przetok powyżej 44 tygodni (definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby drożnych przetok od punktu początkowego badania indukacji leczenia) w porównaniu do 5/11 (45,5%) pacjentów otrzymujących placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy IBDQ (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) i SF-36. W 8. tygodniu, pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazali znamienne statystycznie, większe i klinicznie istotne poprawy w całkowitej punktacji IBDQ i sumarycznej punktacji komponenty psychicznej SF-36 w obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, oraz sumarycznej punktacji komponenty fizycznej SF-36 w badaniu UNITI-2, w porównaniu z placebo. Te poprawy utrzymywały się zasadniczo lepiej u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu IM-UNITI do 44. tygodnia w porównaniu z placebo. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się na ogół w czasie fazy rozszerzonej badania do 252. tygodnia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (wynik w skali Mayo 6 do 12/ wynik endoskopii ≥ 2). Program badań klinicznych składał się z jednego badania oceniającego dożylną indukację leczenia (określanego jako UNIFI-I) z leczeniem trwającym do 16 tygodni, po którym nastąpiło 44-tygodniowe, randomizowane badanie podtrzymujące z zastosowaniem dawek podskórnych (określane jako UNIFI-M), co odpowiadało co najmniej 52 tygodniom terapii.

Wyniki skuteczności przedstawione dla badań UNIFI-I i UNIFI-M zostały oparte na centralnym przeglądzie endoskopii.

Badanie UNIFI-I obejmowało 961 pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania indukacji był odsetek pacjentów w remisji klinicznej w tygodniu 8. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie pojedynczą zalecaną, dostosowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2), stałą dawkę 130 mg ustekinumabu lub placebo w tygodniu 0.

Dozwolone było jednoczesne przyjmowanie doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i aminosalicylanów, a 90% pacjentów nadal otrzymywało co najmniej jeden z tych leków. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna (kortykosteroidy lub leki immunomodulujące) lub co najmniej jedna terapia biologiczna (antagonista TNF α i (lub) wedolizumab). U 49% pacjentów nieskuteczna była terapia konwencjonalna, ale nie biologiczna (z czego 94% nie miało wcześniej terapii biologicznej). U 51% pacjentów terapia biologiczna była nieskuteczna lub nietolerowana. U około 50% pacjentów nie powiodła się co najmniej 1. wcześniejsza terapia anty-TNF α (z czego 48% pacjentów pierwotnie nie reagowało na leczenie), a u 17% co najmniej 1. terapia anty-TNF α i wedolizumabem.

W badaniu UNIFI-I u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu z placebo w 8. tygodniu (tabela 11). Już w 2. tygodniu, na najwcześniej zaplanowanej wizycie i przy każdej następnej wizycie, u większego odsetka pacjentów otrzymujących ustekinumab nie występowało krwawienie z odbytu lub częstość stolców była normalna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Istotne różnice w częściowej ocenie w skali Mayo i remisji objawów zaobserwowano między ustekinumabem, a placebo już w 2. tygodniu.

Skuteczność była większa w grupie, gdzie dostosowywano dawkę (6 mg/kg) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 130 mg w wybranych punktach końcowych, dlatego zaleca się dostosować dożylną dawkę indukującą.

Tabela 11: Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności w badaniu UNIFI-I (tydzień 8.)

	Placebo N = 319	Zalecana dawka ustekinumabu[£] N = 322
Remisja kliniczna*	5%	16% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Odpowiedź kliniczna [§]	31%	62% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Gojenie błony śluzowej [†]	14%	27% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisja objawów [‡]	23%	45% ^b
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	8%	21% ^b

[£] Podawana w infuzji dawka ustekinumabu z zastosowaniem schematu dawkowania w zależności od masy ciała, określonego w tabeli 1.

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej 0 lub 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

^c Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

W badaniu UNIFI-M ocenie podlegało 523 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po pojedynczym podaniu dożylnym ustekinumabu w badaniu UNIFI-I. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podskórną dawkę podtrzymującą 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (zalecane dawkowanie podtrzymujące, patrz punkt 4.2 ChPL Qoyvolma roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu).

U znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w obu grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 12).

Tabela 12: Podsumowanie najważniejszych miar skuteczności w badaniu UNIFI-M (tydzień 44.; 52 tygodnie od rozpoczęcia stosowania dawki indukującej)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 176	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 172
Remisja kliniczna**	24%	44% ^a	68% ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [§]	45%	71% ^a	68% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Gojenie błony śluzowej [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Trwała remisja [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remisja objawów [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Po odpowiedzi na ustekinumab podany dożylnie.

** Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

‡ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

£ Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 44. zdefiniowano jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej do tygodnia 44. wśród pacjentów z remisją kliniczną na początku terapii podtrzymującej.

€ Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej i nie otrzymujących kortykosteroidów w tygodniu 44.

‡ Trwała remisja jest definiowana jako częściowa remisja wg skali Mayo podczas $\geq 80\%$ wszystkich wizyt przed 44. tygodniem i częściowa remisja wg skali Mayo podczas ostatniej wizyty (tydzień 44.).

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

^d Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

^e Nieistotne statystycznie

Korzystny wpływ ustekinumabu na odpowiedź kliniczną, gojenie błony śluzowej i remisję kliniczną zaobserwowano w fazie indukcji i podczas leczenia podtrzymującego zarówno u pacjentów, u których konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna, ale nie u pacjentów leczonych biologicznie, jak

również u tych, u których co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α okazała się nieskuteczna, w tym u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie antagonistą TNF α . Korzystny efekt zaobserwowano również w fazie indukcji u pacjentów, u których była nieskuteczna co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α i wedolizumabem, jednak liczba pacjentów w tej podgrupie była za mała, aby wyciągnąć ostateczne wnioski na temat korzystnego działania w tej grupie podczas leczenia podtrzymującego.

Odpowiedź na indukcję ustekinumabem w tygodniu 16.

Pacjenci leczeni ustekinumabem, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu badania UNIFI-I, otrzymywali 90 mg ustekinumabu podskórnym w 8. tygodniu (36% pacjentów). Spośród tych pacjentów, u 9% pacjentów, którzy na początku byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej zalecaną dawkę indukującą, uzyskano remisję kliniczną, natomiast u 58% wystąpiła odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na indukcję ustekinumabem w 8. tygodniu badania UNIFI-I, ale wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu (157 pacjentów) przeszli do nierandomizowanej części badania UNIFI-M i nadal otrzymywali dawkę podtrzymującą co 8 tygodni; spośród tych pacjentów u większości (62%) utrzymała się odpowiedź, natomiast u 30% uzyskano remisję w 44. tygodniu.

Rozszerzona faza badania

W badaniu UNIFI, pacjenci, którzy ukończyli badanie w 44. tygodniu, mogli kontynuować leczenie w rozszerzonej fazie badania. Spośród 400 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem co 12 lub 8 tygodni w fazie rozszerzonej badania, objawowa remisja utrzymywała się na ogół do tygodnia 200. u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej (lecz nie biologicznej), a także u pacjentów z niepowodzeniem terapii biologicznej, w tym z niepowodzeniem zarówno terapii anty-TNF, jak i wedolizumabem. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali przez 4 lata terapię ustekinumabem i zostali poddani ocenie za pomocą pełnej skali Mayo w 200. tygodniu leczenia podtrzymującego, odpowiednio u 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) pacjentów utrzymało się wygojenie błony śluzowej i remisja kliniczna.

Analiza bezpieczeństwa, obejmująca 457 pacjentów (1289,9 osobo-lat) obserwowanych do 220. tygodnia, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa między 44. a 220. tygodniem, z obserwowanym do 44. tygodnia.

Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w tej fazie rozszerzonej badania podczas trwającego do 4 lat leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Normalizacja endoskopowa

Normalizację endoskopową zdefiniowano jako wynik w podskali endoskopowej Mayo wynoszący 0 i stwierdzono ją już w 8. tygodniu badania UNIFI-I. W 44. tygodniu badania UNIFI-M osiągnęło ją 24% i 29% pacjentów leczonych ustekinumabem, odpowiednio co 12 lub 8 tygodni, w porównaniu z 18% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Histologiczne i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej

Gojenie histologiczne (zdefiniowane jako nacieki neutrofilowe w < 5% krypt, brak uszkodzeń krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarninowania tkanki) oceniono w 8. tygodniu badania UNIFI-I i w 44. tygodniu badania UNIFI-M. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej zalecaną dawkę wystąpiło gojenie histologiczne (36%) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (22%). W 44. tygodniu obserwowano utrzymanie tego efektu gojenia histologicznego u istotnie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (54%) i co 8 tygodni (59%) w porównaniu z placebo (33%).

Połączony punkt końcowy histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej zdefiniowany jako odsetek osób, u których wystąpiło zarówno gojenie błony śluzowej, jak i gojenie histologiczne oceniano w 8. tygodniu badania UNIFI-I i 44. tygodniu badania UNIFI-M. U pacjentów otrzymujących ustekinumab w zalecaniej dawce wykazano znaczącą poprawę w punkcie końcowym

gojenia się histologiczno-endoskopowego błony śluzowej w 8. tygodniu w grupie otrzymującej ustekinumab (18%) w porównaniu z grupą placebo (9%). W 44. tygodniu utrzymanie tego efektu gojenia histologiczno-endoskopowego błony śluzowej stwierdzono u znacznie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (39%) i co 8 tygodni (46%) w porównaniu z placebo (24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 i EuroQoL-5D (EQ-5D).

W 8. tygodniu badania UNIFI-I pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazywali istotnie większą i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie całkowitego wyniku IBDQ, EQ-5D i EQ-5D VAS oraz sumarycznej punktacji składowego psychicznego SF-36 i sumarycznej punktacji składowego fizycznego SF-36 w porównaniu do placebo. Poprawy te utrzymywały się u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu UNIFI-M do 44. tygodnia. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, wg IBDQ i SF-36, utrzymywała się zasadniczo w fazie rozszerzonej do tygodnia 200.

U pacjentów otrzymujących ustekinumab wystąpiła znacznie większa poprawa wydajności pracy, wyrażona jako większa redukcja ogólnych zakłóceń w pracy i zaburzeń aktywności zgodnie z oceną za pomocą kwestionariusza WPAI-GH niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

W 8. tygodniu badania UNIFI-I odsetek pacjentów, którzy byli hospitalizowani w związku z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był istotnie niższy w grupie pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę ustekinumabu (1,6%, 5/322) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (4,4%, 14/319) i żaden pacjent z grupy otrzymującej ustekinumab w zalecanej dawce indukującej nie miał operacji związanej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z 0,6% (2/319) pacjentów w grupie placebo.

W 44. tygodniu badania UNIFI-M zaobserwowano znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u pacjentów w połączonej grupie otrzymującej ustekinumab (2,0%, 7/348) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (5,7%, 10/175). Liczebnie mniejsza liczba pacjentów w grupie ustekinumabu (0,6%, 2/348) przeszła operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (1,7%, 3/175) do 44. tygodnia

Immunogenność

W czasie leczenia ustekinumabem mogą wytworzyć się przeciwciała przeciw ustekinumabowi i większość z nich ma właściwości neutralizujące. Powstawanie przeciwciał przeciwko ustekinumabowi wiąże się ze zwiększonym klirensiem ustekinumabu u pacjentów z chorobą Crohn'a lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego ustekinumab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w analizie pośredniej wielośrodkowego badania fazy 3. (UNITI-Jr) u 48 dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (definiowaną na podstawie wskaźnika aktywności choroby Crohna [Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI] > 30) przez 52 tygodnie leczenia (8 tygodni leczenia indukcyjnego i 44 tygodnie leczenia podtrzymującego).

Pacjenci włączeni do badania albo nie zareagowali odpowiednio na wcześniejszą terapię biologiczną lub konwencjonalną terapię choroby Crohna, albo jej nie tolerowali. Badanie obejmowało otwarte leczenie indukcyjne pojedynczą dawką ustekinumabu podawaną dożylnie, wynoszącą około 6 mg/kg (patrz punkt 4.2), a następnie randomizowany, podwójnie zaślepiiony, schemat podskórnego leczenia podtrzymującego dawką 90 mg ustekinumabu podawaną co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Wyniki skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 8. tygodniu indukcji (zdefiniowana jako wynik PCDAI ≤ 10). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną wyniósł 52,1% (25/48) i jest porównywalny do obserwowanego w badaniach fazy 3. ustekinumabu u dorosłych.

Odpowiedź kliniczną zaobserwowano już w 3. tygodniu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku PCDAI o $> 12,5$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów) wyniósł 93,8% (45/48).

Tabela 13 przedstawia analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

Tabela 13: Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego

	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 23	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 25	Całkowita liczba pacjentów N = 48
Remisja kliniczna *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisja kliniczna bez zastosowania kortykosteroidów §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisja kliniczna u pacjentów, którzy byli w remisji klinicznej w 8. tygodniu indukcji *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Odpowiedź kliniczna †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Odpowiedź endoskopowa £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik PCDAI ≤ 10 punktów.

§ Remisję bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik PCDAI ≤ 10 punktów i nieotrzymywanie kortykosteroidów przez co najmniej 90 dni przed tygodniem M-44.

† Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie wyniku PCDAI o $\geq 12,5$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów.

£ Odpowiedź endoskopową definiuje się jako zmniejszenie wyniku SES-CD o $\geq 50\%$ lub wyniku SES-CD ≤ 2 u pacjentów z wyjściowym wynikiem SES-CD ≥ 3 .

Dostosowanie częstości dawkowania

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące i wystąpiła u nich utrata odpowiedzi (LOR) na podstawie wyniku PCDAI, kwalifikowali się do dostosowania dawki. Pacjenci albo zostali przestawieni z leczenia co 12 tygodni na leczenie co 8 tygodni, albo kontynuowali leczenie co 8 tygodni (dostosowanie pozorowane). U 2 pacjentów dostosowano dawkę do krótszego odstępu między dawkami. U tych pacjentów remisję kliniczną osiągnięto u 100% (2/2) pacjentów po 8 tygodniach od dostosowania dawki.

Profil bezpieczeństwa schematu dawki indukcyjnej i obu schematów dawki podtrzymującej w populacji dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.8).

Biomarkery stanu zapalnego w surowicy i kale

Średnia zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w stosunku do wartości wyjściowej w 44. tygodniu leczenia wynosiła odpowiednio -11,17 mg/l (24,159) i -538,2 mg/kg (1271,33).

Jakość życia związana ze zdrowiem

Całkowite wyniki IMPACT-III i wszystkie poddomeny (objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe związane ze zmęczeniem i samopoczucie) wykazały klinicznie znaczącą poprawę po 52 tygodniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) wynosiła 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie wartości t_{max} ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Eliminacja

Mediana klirensu ogólnoustrojowego (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Mediana okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, wynosiła około 3 tygodnie, w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą, odpowiednio 0,465 l/dobę i 15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów na obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja ogólnoustrojowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie–czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia. U pacjentów z łuszczycą stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniach: 0. i 4., a następnie podaniu tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym

C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 $\mu\text{g/ml}$ (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 $\mu\text{g/ml}$ (90 mg). Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego po podaniu dożylniej dawki $\sim 6 \text{ mg/kg}$, od 8. tygodnia rozpoczynano podawanie podskórne podtrzymujących dawek 90 mg ustekinumabu co 8 lub 12 tygodni. Stan stacjonarny stężenia ustekinumabu został osiągnięty z podaniem drugiej dawki podtrzymującej. U pacjentów z chorobą Crohna mediana stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym wynosiła od 1,97 $\mu\text{g/ml}$ do 2,24 $\mu\text{g/ml}$ i od 0,61 $\mu\text{g/ml}$ do 0,76 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 90 mg ustekinumabu podawanego odpowiednio co 8 tygodni lub co 12 tygodni. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mediana stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym wynosiła od 2,69 $\mu\text{g/ml}$ do 3,09 $\mu\text{g/ml}$ i od 0,92 $\mu\text{g/ml}$ do 1,19 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 90 mg ustekinumabu podawanego, odpowiednio co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Minimalne stężenia ustekinumabu w stanie stacjonarnym uzyskiwane podczas podawania dawki 90 mg co 8 tygodni wiązały się z większymi odsetkami remisji klinicznej w porównaniu z minimalnymi stężeniami ustekinumabu w stanie stacjonarnym uzyskiwanymi podczas podawania dawki 90 mg co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej z zastosowaniem danych od pacjentów z łuszczycą, masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu. Mediana wartości Cl/F u pacjentów o masie ciała $> 100 \text{ kg}$ była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała $\leq 100 \text{ kg}$. Mediana wartości V/F u pacjentów o masie ciała $> 100 \text{ kg}$ była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała $\leq 100 \text{ kg}$. Mediana najmniejszego stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała ($> 100 \text{ kg}$) przyjmujących lek w dawce 90 mg była porównywalna z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała ($\leq 100 \text{ kg}$) przyjmującymi lek w dawce 45 mg. Podobne wyniki uzyskano w potwierdzającej analizie farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem danych od pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Zmiana częstości dawkowania

Wśród pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, na podstawie obserwowanych danych i analiz farmakokinetyki populacyjnej, randomizowani pacjenci, którzy utracili odpowiedź na leczenie, mieli mniejsze stężenia ustekinumabu w surowicy w czasie w porównaniu z pacjentami, którzy nie utracili odpowiedzi. W chorobie Crohna zmiana dawkowania z 90 mg co 12 tygodni na 90 mg co 8 tygodni była związana ze zwiększeniem minimalnych stężeń ustekinumabu w surowicy i towarzyszącym mu zwiększeniem skuteczności. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego symulacje oparte na farmakokinetycznych modelach populacyjnych wykazały, że zmiana dawkowania z 90 mg co 12 tygodni na co 8 tygodni powinna spowodować 3-krotne zwiększenie minimalnych stężeń ustekinumabu w stanie stacjonarnym. Dodatkowo, na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ustalono dodatnią zależność ekspozycja-odpowiedź pomiędzy stężeniem minimalnym, a remisją kliniczną i gojeniem błony śluzowej.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

Właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu były zasadniczo porównywalne u pacjentów chorych na łuszczycę i wrzodziejące zapalenie jelita grubego rasy azjatyckiej, jak i pacjentów pozostałych ras.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego na zmienność klirensu ustekinumabu wpływały: masa ciała, stężenie albumin w surowicy, płeć i poziom przeciwciał przeciwko ustekinumabowi; chociaż masa ciała była główną współzmienną wpływającą na objętość

dystrybucji. Ponadto w chorobie Crohna na klirens wpływały: białko C-reaktywne, status niepowodzenia leczenia anty-TNF i rasa (azjatycka w porównaniu do ras innych niż azjatycka). Wpływ tych współzmiennych był w zakresie $\pm 20\%$ typowej lub referencyjnej wartości odpowiedniego parametru farmakokinetycznego, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki dla tych współzmiennych. Jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało istotnego wpływu na biodostępność ustekinumabu.

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu tytoniu ani alkoholu na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu.

Biodostępność ustekinumabu po podaniu za pomocą strzykawki lub wstrzykiwacza była porównywalna.

Stężenia ustekinumabu w surowicy u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z łuszczycą, leczonych zalecaną, zależną od masy ciała dawką, były zwykle porównywalne z osiąganymi w populacji dorosłych z łuszczycą leczonych dawką dla dorosłych. Stężenia ustekinumabu w surowicy u młodzieży z łuszczycą w wieku 12-17 lat (CADMUS) leczonych połową zalecanej, zależnej od masy ciała dawki były zwykle mniejsze niż u dorosłych.

Stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o masie ciała co najmniej 40 kg były porównywalne ze stężeniami w populacji dorosłych z chorobą Crohna.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

Wpływ IL-12 lub IL-23 na regulację aktywności enzymów CYP450 oceniono w badaniu *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, które wykazało, że IL-12 i (lub) IL-23 w stężeniach 10 ng/ml nie zmieniały aktywności ludzkich enzymów CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4; patrz punkt 4.5).

W celu oceny wpływu ustekinumabu na aktywność cytochromu P450 po podaniu dawek indukcyjnych i podtrzymujących u pacjentów z aktywną chorobą Crohna (n=18) przeprowadzono otwarte badanie fazy 1., CNT01275CRD1003, dotyczące interakcji leków. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), deksametozon (substrat CYP2D6) lub midazolam (substrat CYP3A) podczas jednoczesnego stosowania z ustekinumabem w zatwierdzonym, zalecanym dawkowaniu u pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia (np. toksyczności narządowej) dla człowieka. Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, przeprowadzone u małp *Cynomolgus*, nie wykazały występowania działań niepożądanych w stosunku do męskich wskaźników płodności ani uszkodzenia płodu lub toksycznego wpływu na rozwój. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w stosunku do żeńskich wskaźników płodności przy zastosowaniu przeciwciał analogicznych do IL-12/23 u myszy.

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy większe niż największa równoważna dawka planowana do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ustekinumabu ze względu na brak odpowiedniego modelu przeciwciał, które nie wykazywałyby reakcji krzyżowej z białkiem IL-12/23 p40 gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań

2 lata

Poszczególne fiołki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez jeden okres do 15 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia fiołki z lodówki i datę usunięcia. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy fiołka była przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy jej ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić fiołkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 15 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 lata

Qoyvolma 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 lata

Poszczególne ampułkostrzykawki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 25°C, maksymalnie przez jeden okres do 31 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia ampułkostrzykawki z lodówki. W dowolnym momencie przed upływem tego 31-dniowego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce i przechowywać tam do upływu terminu ważności. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 31 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę lub ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W razie potrzeby pojedyncze ampułkostrzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25°C, a poszczególne fiołki można przechowywać w temperaturze pokojowej do 30°C (patrz punkt 6.3).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

0,5 ml roztworu w fiolce ze szkła typu I o pojemności 3 ml, zamkniętej gumową zatyczką.

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

0,5 ml roztworu w ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, z osadzoną igłą podskórną ze stali nierdzewnej oraz z elastyczną osłoną igły wykonaną z gumy styrenowo-butadienowej. Ampułkostrzykawka wyposażona jest w osłonę zabezpieczającą, która automatycznie osłania igłę po podaniu dawki.

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

1 ml roztworu w ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, z osadzoną igłą podskórną ze stali nierdzewnej oraz z elastyczną osłoną igły wykonaną z gumy styrenowo-butadienowej. Ampułkostrzykawka wyposażona jest w osłonę zabezpieczającą, która automatycznie osłania igłę po podaniu dawki.

Produkt leczniczy Qoyvolma jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę lub w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki i ampułkostrzykawki z roztworem produktu leczniczego Qoyvolma nie należy wstrząsać. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzyć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do białozółtego i może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Wygląd ten nie jest niczym niezwykłym w przypadku roztworu białkowego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub zawiera obce cząsteczki. Przed podaniem produktu leczniczego Qoyvolma powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Produkt leczniczy Qoyvolma nie zawiera środków konserwujących; dlatego nie należy zużywać resztki niewykorzystanego produktu leczniczego znajdującego się w fiolce lub ampułkostrzykawce. Produkt leczniczy Qoyvolma występuje w postaci jałowego roztworu w przeznaczonej do jednorazowego użycia fiolce lub w przeznaczonej do jednorazowego użycia ampułkostrzykawce. Nie wolno ponownie używać strzykawki igły ani fiolki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Podczas korzystania z fiolki jednodawkowej zaleca się stosowanie strzykawki 1 ml z igłą 27 Gauge (13 mm).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

EU/1/25/1925/004

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

EU/1/25/1925/001

Qoyvolma 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

EU/1/25/1925/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 czerwca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Qoyvolma zawiera 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) lub 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Roztwór do wstrzykiwań.

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do bladożółtego, a jego pH wynosi $5,7 \pm 0,2$. Osmolalność roztworu wynosi 275 – 355 mmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, bez odpowiedzi na leczenie lub występują przeciwwskazania, lub

występuje nietolerancja na inne terapie ogólnoustrojowe obejmujące leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A) (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*, PsA)

Produkt leczniczy Qoyvolma w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

Choroba Crohna

Produkt leczniczy Qoyvolma jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF α .

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy QOYVOLMA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Qoyvolma jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Qoyvolma.

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Qoyvolma jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała > 100 kg

Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, produkt podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa (patrz punkt 5.1, tabela 4).

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Qoyvolma jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Alternatywnie można zastosować dawkę 90 mg u pacjentów z masą ciała > 100 kg.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu u dzieci z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat oraz u dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów w wieku poniżej 18 lat. Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży i nie jest on zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Dawkowanie i sposób podawania u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z łuszczycą, patrz punkt 4.2 ChPL produktu leczniczego Qoyvolma roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W schemacie leczenia pierwszą dawkę produktu leczniczego Qoyvolma podaje się dożylnie. Dawkowanie dożylnie przedstawiono w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego Qoyvolma 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego Qoyvolma 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną (patrz punkt 5.1).

Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylniej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

Podczas leczenia produktem leczniczym Qoyvolma można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Qoyvolma, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania.

W chorobie Crohna lub wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tygodni jest bezpieczne i skuteczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży i nie zaleca się jego stosowania u dzieci i młodzieży. Dawkowanie i sposób podawania u dzieci i młodzieży o masie ciała

co najmniej 40 kg z chorobą Crohna, patrz punkt 4.2 ChPL produktu Qoyvolma w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i w ampułkostrzykawce.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Qoyvolma 45 mg i 90 mg we wstrzykiwaczu podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt leczniczy Qoyvolma. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia przepisanej ilości produktu leczniczego Qoyvolma, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania leku i szczególnymi środkami ostrożności podczas stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych zakażeń oraz reaktywować zakażenia utajone. W trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe u pacjentów przyjmujących ustekinumab (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano zakażenia oportunistyczne, w tym reaktywację gruźlicy, inne oportunistyczne zakażenia bakteryjne (w tym atypowe zakażenie prątkami gruźlicy, zapalenie opon mózgowych wywołane przez pałeczki *Listeria*, zapalenie płuc wywołane przez pałeczki *Legionella* oraz *nokardiozę*), oportunistyczne zakażenia grzybicze, oportunistyczne zakażenia wirusowe (w tym zapalenie mózgu wywołane przez wirus opryszczki pospolitej *Herpes simplex 2*) oraz zakażenia pasożytnicze (w tym toksoplazmozę oczną).

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego Qoyvolma u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Qoyvolma należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego Qoyvolma nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego Qoyvolma należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego Qoyvolma u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy Qoyvolma, powinni być ściśle

monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego Qoyvolma nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali ustekinumab w trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może być większe u pacjentów z łuszczycą, którzy w trakcie choroby byli leczeni innymi lekami biologicznymi.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania ustekinumabu. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Qoyvolma u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, pacjentów wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PUVA, należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry (patrz punkt 4.8).

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Qoyvolma (patrz punkt 4.8).

Oddechowe

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie ustekinumabu obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia produktem leczniczym Qoyvolma należy regularnie oceniać czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak Bacillus Calmette-Guérin (BCG)] jednocześnie z produktem leczniczym Qoyvolma. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe

szczepionki u pacjentów otrzymujących ustekinumab. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym Qoyvolma powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.5 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Qoyvolma mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie ustekinumabem nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwężcowe (patrz punkt 5.1).

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia ustekinumabu oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych dotyczących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego Qoyvolma oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumab nie był badany u pacjentów, u których stosowana była immunoterapia alergii. Nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą po zastosowaniu leczenia ustekinumabem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z łuszczycą plackowatą, jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczyca erytrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Qoyvolma, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczniem, w tym skórno-tocznia rumieniowatego i zespołu toczniopodobnego. Jeśli wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub jeśli towarzyszy im ból stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się do lekarza. W przypadku potwierdzenia

rozpoznania choroby związanej z toczniem, należy przerwać stosowanie ustekinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali ustekinumab, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by stwierdzić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Polisorbat 80

Produkt leczniczy Qoyvolma zawiera 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) lub 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Qoyvolma.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych 3. fazy, u pacjentów chorujących na łuszczycę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyrosyny) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów ($> 5\%$ badanej populacji) przyjmowało jednocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ, 6-merkaptopuryna, azatiopryna i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNF α u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF α i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki badania *in vitro* i badania fazy 1. u pacjentów z aktywną chorobą Crohna nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ustekinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Dane zebrane prospektywnie z umiarkowanej liczby ciąż po ekspozycji na ustekinumab, ze znanymi wynikami, w tym ponad 450 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych u noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Qoyvolma w czasie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w czasie ciąży. Kliniczny wpływ tego faktu nie jest znany, jednak ryzyko zakażenia u niemowląt narażonych w okresie płodowym na ustekinumab może być zwiększone po urodzeniu.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Karmienie piersią

Ograniczone dane pochodzące z literatury sugerują, że ustekinumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po podaniu doustnym. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Qoyvolma należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego Qoyvolma dla matki.

Płodność

Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Qoyvolma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były stany zapalne jamy nosowo-

gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu ustekinumabu, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz punkt 4.4). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab u dorosłych podczas 14 badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 6710 pacjentów (4135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1749 pacjentów z chorobą Crohna i 826 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Obejmowały one zastosowanie ustekinumabu w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez co najmniej 6 miesięcy (4577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3648 pacjentów). 2194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1148 pacjentów z łuszczycą lub chorobą Crohna było narażonych przez co najmniej 5 lat.

Tabela 1 przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok Niezbyt często: zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Niezbyt często: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból jamy ustnej i gardła Niezbyt często: przekrwienie jamy nosowej Rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc Bardzo rzadko: organizujące się zapalenie płuc*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd Niezbęd często: łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik Rzadko: złuszczone zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością Bardzo rzadko: pemfigoid pęcherzowy, skórny toczeń rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbęd często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia

* patrz punkt 4.4 Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna wśród pacjentów leczonych ustekinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. W okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, częstość występowania infekcji wynosiła 1,36 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,34 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia wystąpiły z częstością 0,03 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (30 przypadków ciężkich infekcji w grupie 930 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stanowiących 15 227 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Częstość występowania infekcji wynosiła 0,85 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,02 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (289 przypadków ciężkich infekcji w grupie 15 227 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje obejmowały przypadki zapalenia płuc, ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit oraz zakażeń wirusowych.

W badaniach klinicznych u pacjentów z postacią gruźlicy utajonej, którzy jednocześnie przyjmowali izoniazyd, nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,11 w

przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reprezentujących 15 205 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,50 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ta częstość występowania nowotworów złośliwych odnotowana u pacjentów leczonych ustekinumabem była porównywalna z częstością spodziewaną w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 0,94 [95% przedział ufności: 0,73; 1,18], dostosowany do wieku, płci i rasy). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, czerniak, rak okrężnicy i odbytnicy i rak piersi. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,46 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjento-lat obserwacji). Stosunek liczby pacjentów z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kolczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących stosowania ustekinumabu w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów u < 1% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w dwóch badaniach fazy 3 u dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie przeprowadzono u 110 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, leczonych do 60 tygodni, a drugie badanie przeprowadzono u 44 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, leczonych do 56 tygodni. Zasadniczo, zdarzenia niepożądane stwierdzone w tych dwóch badaniach z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu 1 roku były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 6 mg/kg, podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05.

Qooyvolma jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów, chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerywanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężeń stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazie rozszerzonej badania do tygodnia 200.

Immunizacja

Podczas długoterminowego rozszerzenia badania nad łuszczyką 2 (PHOENIX 2), dorośli pacjenci leczeni produktem leczniczym ustekinumabem przez co najmniej 3,5 roku, wykazali podobną odpowiedź przeciwciał na zarówno polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom, jak i szczepionki przeciwteżcowe, podobnie jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczyką nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciw pneumokokowym i przeciwteżcowym, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej ustekinumabem i w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Łuszczyca plackowata (dorośli)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, przeprowadzonych z udziałem 1996 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia systemowego. Dodatkowo randomizowane badanie z maskowaniem danych dla oceniającego i aktywną kontrolą porównało ustekinumab i etanercept u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, MTX lub metody PUVA.

Badanie 1. nad łuszczycą (PHOENIX 1) przeprowadzono z udziałem 766 pacjentów. U 53% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub występowały przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniach: 0. i 4., a następnie tę samą dawkę co 12 tygodni. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniach: 0. i 4., przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniach: 12. i 16., a następnie przyjmowali tę samą dawkę, co 12 tygodni. Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, którzy uzyskali odpowiedź w postaci wskaźnika zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy (PASI Index) 75 (poprawa PASI co najmniej o 75% w stosunku do wartości wyjściowej), zarówno w 28., jak i 40. tygodniu, zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, co 12 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo (tj. odstawienie leku). Pacjenci, którzy w 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, ponownie rozpoczęli przyjmowanie ustekinumabu według swojego początkowego sposobu dawkowania w momencie, gdy utracili co najmniej 50% uzyskanej w 40. tygodniu poprawy wartości PASI. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 76. tygodnia, licząc od momentu pierwszego podania badanego leku.

Badanie 2. nad łuszczycą (PHOENIX 2) przeprowadzono z udziałem 1230 pacjentów. U 61% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniach: 0. i 4. a następnie dodatkową dawkę w 16. tygodniu. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniach: 0. i 4., przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniach: 12. i 16. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 52. tygodnia, licząc od momentu rozpoczęcia leczenia.

Badanie 3. nad łuszczycą (ACCEPT) przeprowadzono z udziałem 903 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, u których reakcja na leczenie była niewystarczająca, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. W badaniu tym porównywano skuteczność ustekinumabu z etanerceptem oraz oceniano bezpieczeństwo stosowania obu leków. Podczas 12-tygodniowej części badania z aktywną kontrolą pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu), ustekinumab w dawce 45 mg w tygodniach: 0. i 4. lub ustekinumab w dawce 90 mg w tygodniach: 0. i 4.

Wyjściowa charakterystyka chorobowa pacjentów była generalnie zgodna we wszystkich grupach terapeutycznych badań 1. i 2. nad łuszczycą przy średniej wartości początkowej PASI wynoszącej od 17 do 18, średniej wartości wyjściowej powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) ≥ 20 , i średniej wartości wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) wynoszącym od 10 do 12. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *Psoriatic Arthritis*, PsA) wystąpiło u około jednej trzeciej pacjentów (badanie 1. nad łuszczycą) oraz jednej czwartej pacjentów (badanie 2. nad łuszczycą). Podobne nasilenie choroby stwierdzano również w badaniu 3. nad łuszczycą.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu (patrz tabele 2 i 3).

Tabela 2 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w badaniu 1. nad łuszczycą (PHOENIX 1) oraz badaniu 2. nad łuszczycą (PHOENIX 2)

	12. tydzień 2 dawki (0. tydzień i 4. tydzień)			28. tydzień 3 dawki (0. tydzień, 4. tydzień i 16. tydzień)	
	Placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Badanie 1 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odpowiedź N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odpowiedź N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Badanie 2 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odpowiedź N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odpowiedź N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

a p < 0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z placebo

b PGA (ang. Physician Global Assessment) = całociowa ocena lekarska

Tabela 3 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w 12. tygodniu w badaniu 3. nad łuszczycą (ACCEPT)

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (0. i 4. tydzień)	
		45 mg	90 mg
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	347	209	347
PASI 50 odpowiedź N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odpowiedź N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Liczba pacjentów > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odpowiedź N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

a p < 0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z etanerceptem

b p = 0,012 dla ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z etanerceptem

W badaniu 1. nad łuszczycą stabilność wskaźnika PASI 75 była znacząco wyższa przy ciągłym leczeniu w porównaniu z odstawieniem leku ($p < 0,001$). Podobne wyniki zostały zaobserwowane w przypadku każdej z dawek ustekinumabu. Po 1. roku (52. tydzień), 89% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75 w porównaniu z 63% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku) ($p < 0,001$). Po 18 miesiącach (76. tydzień), 84% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75, w porównaniu z 19% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku). Po 3 latach (148. tydzień), 82% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75. Po 5 latach (244. tydzień), 80% pacjentów ponownie przydzielonych losowo do leczenia podtrzymującego miało odpowiedź PASI 75.

Wśród pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, którzy ponownie rozpoczęli leczenie według swojego początkowego sposobu dawkowania ustekinumabu po utracie $\geq 50\%$ uzyskanej poprawy wartości PASI, 85% uzyskało ponownie odpowiedź PASI 75 w ciągu 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 1. nad łuszczycą, w 2. tygodniu i w 12. tygodniu osiągnięcie znacząco większej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej znalazło odzwierciedlenie w wartości DLQI w każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się do 28. tygodnia. Podobnie, znacząca poprawa została odnotowana w badaniu 2. nad łuszczycą w tygodniach: 4. i 12., i utrzymywała się do 24. tygodnia. W badaniu 1. nad łuszczycą poprawa osiągnięta w zakresie kontroli przebiegu łuszczycy paznokci (wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci), w punktacji dotyczącej parametrów fizykalnych i umysłowych skali SF-36 oraz analogowo-wzrokowej skali świadku (ang. *Itch Visual Analogue Scale*, VAS) była również znacząca w każdej z grup leczonych ustekinumabem, w porównaniu z placebo. W badaniu 2. nad łuszczycą wyniki uzyskane w szpitalnej skali lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) oraz w kwestionariuszu ograniczeń zawodowych (ang. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) były również znacząco lepsze w przypadku każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo.

Łuszcycowe zapalenie stawów (PsA) (dorośli)

Wykazano że ustekinumab łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze stanem zdrowia i zmniejsza postęp uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym PsA.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano u 927 pacjentów w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u pacjentów z czynnym PsA (≥ 5 stawów z obrzękiem i ≥ 5 tkliwych stawów) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease modifying antirheumatic*, DMARD). Pacjenci w tych badaniach mieli rozpoznane PsA od co najmniej 6 miesięcy. Do badań włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym z zapaleniem wielostawowym bez guzków reumatoidalnych (39%), ze spondylozą z zapaleniem stawów obwodowych (28%), z asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych (21%), zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych (12%) i okaleczającym zapaleniem stawów (0,5%). Na początku obu badań odpowiednio ponad 70% i 40% pacjentów miało zapalenie przyczepów ścięgniastych i paliczków. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących leczenie ustekinumabem w dawce 45 mg, 90 mg lub placebo, podawanych podskórnie w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni (q12w). Około 50% pacjentów kontynuowało przyjmowanie stałych dawek MTX (≤ 25 mg/tydzień).

W badaniu 1. PsA (PSUMMIT I) i badaniu 2. PsA (PSUMMIT II), odpowiednio 80% i 86% pacjentów, było wcześniej leczonych z zastosowaniem DMARD. W badaniu 1. wcześniejsze leczenie za pomocą antagonistów czynnika martwicy nowotworów (TNF) α nie było dozwolone. W badaniu 2. większość pacjentów (58%, $n = 180$) było wcześniej leczonych za pomocą co najmniej jednego

antagonisty czynnika martwicy nowotworów (TNF) α , z czego ponad 70% przerwało w dowolnym czasie leczenie przeciw-TNF α z powodu braku skuteczności lub nietolerancji.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie ustekinumabem powodowało znaczącą poprawę parametrów oceny choroby w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź 20 punktów wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w 24. tygodniu. Kluczowe wyniki skuteczności przedstawiono poniżej w tabeli 4.

Tabela 4 Liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniu 1. (PSUMMIT I) i badaniu 2. (PSUMMIT II) nad łuszczycowym zapaleniem stawów w 24. tygodniu.

	Badanie 1 nad łuszczycowym zapaleniem stawów			Badanie 2 nad łuszczycowym zapaleniem stawów		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	206	205	204	104	103	105
Odpowiedź ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Odpowiedź ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Odpowiedź ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
Odpowiedź PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Odpowiedź PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Odpowiedź połączona PASI 75 i ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpowiedź ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
Odpowiedź PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Liczba pacjentów > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpowiedź ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
Odpowiedź PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c $p = \text{NS}$

d Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA łuszczycowym zajęciem skóry w punkcie początkowym

Odpowiedzi ACR wynoszące: 20, 50 i 70, ulegały poprawie lub utrzymywały się do 52. tygodnia (badanie PsA 1 i 2) oraz do 100. tygodnia (badanie PsA 1). W badaniu PsA 1, odpowiedzi ACR 20 w 100. tygodniu uzyskano u odpowiednio 57% i 64% pacjentów przyjmujących dawkę 45 mg i 90 mg. W badaniu PsA 2, odpowiedzi ACR 20 w 52. tygodniu uzyskano u, odpowiednio 47% i 48% pacjentów przyjmujących dawkę 45 mg i 90 mg.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmodyfikowane kryteria odpowiedzi PsA (PsARC) były także znacząco większe w grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu do placebo w 24. tygodniu. Odpowiedzi PsARC utrzymywały się do tygodni: 52. i 100. U większego odsetka pacjentów leczonych ustekinumabem, ze spondylozą z zajęciem stawów obwodowych jako pierwszej lokalizacji, wykazano 50- i 70-procentową poprawę w punktacji BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) w porównaniu do placebo w 24. tygodniu.

Odpowiedzi stwierdzone w grupach leczonych ustekinumabem były podobne u pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących jednocześnie MTX i utrzymywały się do tygodni: 52. i 100. Pacjenci wcześniej leczeni antagonistami TNF α , którzy otrzymywali ustekinumab, uzyskali lepsze odpowiedzi w 24. tygodniu niż pacjenci otrzymujący placebo (odpowiedź ACR 20 w 24.

tygodniu dla 45 mg i 90 mg wyniosła, odpowiednio 37% i 34% w porównaniu do placebo 15%; $p < 0,05$), i utrzymywały się one do 52. tygodnia.

U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i (lub) paliczków w punkcie początkowym, stwierdzono w 24. tygodniu badania PsA 1 znaczącą poprawę w przebiegu zapalenia przyczepów ścięgniastych i paliczków w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. W badaniu PsA 2 stwierdzono w 24. tygodniu znaczącą poprawę w przebiegu zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz liczbową poprawę (nieistotną statystycznie) punktacji zapalenia paliczków w grupie stosującej ustekinumab w dawce 90 mg w porównaniu do placebo. Poprawy punktacji zapalenia przyczepów ścięgniastych i paliczków utrzymywały się do tygodni: 52. i 100.

Odpowiedź radiograficzna

Uszkodzenia strukturalne w rękach i nogach wykazano w zmianie całkowitej punktacji van der Heijde-Sharp (vdH-S), zmodyfikowanej dla PsA przez dodanie dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk, w porównaniu do wartości początkowych. Dokonano wcześniejszej zintegrowanej analizy łączącej dane od 927 osób z obu badań PsA 1 i 2. Ustekinumab wykazał istotne statystycznie zmniejszenie postępu uszkodzeń strukturalnych w porównaniu do placebo, co zmierzono jako zmianę od punktu początkowego do tygodnia 24. całkowitej zmodyfikowanej punktacji vdH-S (średni $\pm$ SD wynik wyniósł $0,97 \pm 3,85$ w grupie placebo w porównaniu do, odpowiednio $0,40 \pm 2,11$ i $0,39 \pm 2,40$ w grupach stosujących ustekinumab w dawce 45 mg ($p < 0,05$) i 90 mg ($p < 0,001$). Działanie to wykazano w badaniu PsA 1. Działanie to uznano za niezależne od jednoczesnego stosowania MTX i utrzymywało się ono do 52. tygodnia (zintegrowana analiza) i 100. tygodnia (badanie PsA 1).

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

U pacjentów leczonych ustekinumabem wykazano znaczącą poprawę sprawności fizycznej w tygodniu 24. w ocenie za pomocą kwestionariusza HAQ-DI (ang. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*). Odsetek pacjentów, u których uzyskano klinicznie znaczącą poprawę $\geq 0,3$ wyniku HAQ-DI w stosunku do punktu początkowego, był również znacząco większy w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. Poprawa punktacji HAQ-DI w stosunku do wartości początkowych utrzymywała się do tygodni: 52. i 100.

Stwierdzono znaczącą poprawę wyników DLQI w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 24. tygodniu i utrzymywały się one do tygodni: 52. i 100. W badaniu PsA 2 stwierdzono znaczącą poprawę wyników FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 24. tygodniu. Odsetek pacjentów, u których uzyskano znaczącą klinicznie poprawę w ocenie zmęczenia (4 punkty w FACIT-F) był także znacząco większy w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. Poprawy punktacji FACIT utrzymywały się do 52. tygodnia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ustekinumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

Choroba Crohna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną chorobą Crohna (z indeksem CDAI [ang. *Crohn's Disease Activity Index*] wynoszącym ≥ 220 i ≤ 450). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylnego indukcji leczenia (UNITI-1 i UNITI-2), a następnie 44-tygodniowego randomizowanego badania leczenia podtrzymującego dawkami podskórnymi (IM-UNITI), łącznie 52 tygodnie terapii.

Badania indukcji obejmowały 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI $\geq$ 100 punktów) w 6. tygodniu. W obu badaniach dane dotyczące skuteczności zbierano i analizowano przez 8 tygodni. Dopuszczano możliwość jednoczesnego stosowania doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących, aminosalicylanów i antybiotyków i 75% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do grup, które otrzymały pojedynczą dożylną zalecaną stratyfikowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz punkt 4.2 w ChPL dla produktu leczniczego QOYVOLMA, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) lub stałą dawkę 130 mg ustekinumabu, lub placebo w 0. tygodniu.

Pacjenci w badaniu UNITI-1 mieli niepowodzenie lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia anty-TNF α . Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1. wcześniejszej terapii anty-TNF α , a 52% miało niepowodzenie 2. lub 3. wcześniejszych terapii anty-TNF α . W tym badaniu 29,1% pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź na początku (*primary non-responders*), 69,4% utraciło wstępną odpowiedź (*secondary non-responders*), a 36,4% nie tolerowało leczenia anty-TNF α .

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF- α (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNF α , lecz nie mieli niepowodzenia tej terapii (31,4%).

W obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, u znacząco większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną i remisję w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu do placebo (tabela 5). Odpowiedź kliniczna i remisja u pacjentów leczonych ustekinumabem były znamienne już w 3. tygodniu i ulegały poprawie aż do 8. tygodnia. W tych badaniach indukcji leczenia, skuteczność była większa i trwalsza w grupie otrzymującej stratyfikowaną dawkę w porównaniu z grupą otrzymującą stałą dawkę 130 mg. Dlatego też zaleca się, by inicjująca dawka dożylna była dostosowana do masy ciała.

Tabela 5 Indukcja odpowiedzi klinicznej i remisja w badaniach UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Zalecana dawka ustekinumabu N = 249	Placebo N = 209	Zalecana dawka ustekinumabu N = 209
Remisja kliniczna, 8. tydzień	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8. tydzień	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

Odpowiedź 70 punktów definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 70 punktów

* Niepowodzenia leczenia anty-TNF α

** Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

a p < 0,001

b p < 0,01

W badaniu leczenia podtrzymującego (IM-UNITI), oceniano 388 pacjentów, którzy uzyskali 100 punktów odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu. w badaniach indukcji leczenia ustekinumabem UNITI-1 i UNITI-2. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat podskórnego dawkowania podtrzymującego 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, lub 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (informacje na temat zalecanego dawkowania podtrzymującego, patrz punkt 4.2).

U znacząco większego odsetka pacjentów utrzymywała się remisja i odpowiedź kliniczna w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 6).

Tabela 6 Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 [†]
Remisja kliniczna	36%	53% ^a	49% ^b
Odpowiedź kliniczna	44%	59% ^b	58% ^b
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% ^a	43% ^c
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) [†]	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

* Grupa placebo składała się z pacjentów z odpowiedzią na ustekinumab, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo na początku leczenia podtrzymującego

[†] Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

[‡] Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNF α

[§] Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalnie istotne (p < 0,05)

W badaniu IM-UNITI, 29 ze 129 pacjentów nie utrzymało odpowiedzi na ustekinumab podczas dawkowania co 12 tygodni i zmieniono u nich dawkowanie z co 12 tygodni na co 8 tygodni.

Utratę odpowiedzi definiowano jako wynik CDAI $\geq$ 220 punktów oraz zwiększenie o $\geq$ 100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

Pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na indukcję leczenia ustekinumabem w 8. tygodniu w badaniach indukcji UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacjentów), włączono do nierandomizowanej fazy badania leczenia podtrzymującego (IM-UNITI) i podawano im wtedy podskórnie 90 mg ustekinumabu. Osiem tygodni później, 50,5% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną i kontynuowało leczenie podtrzymujące co 8 tygodni; wśród tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podtrzymujące, większość utrzymała odpowiedź (68,1%) i osiągnęła remisję (50,2%) w 44. tygodniu, z podobnymi odsetkami do pacjentów, u których na początku uzyskano odpowiedź na indukcję leczenia ustekinumabem.

Spośród 131 pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukcję leczenia ustekinumabem i zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku fazy leczenia podtrzymującego, 51 następnie utraciło odpowiedź i otrzymywało podskórną 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni. Większość pacjentów, którzy utracili odpowiedź i wznowiono u nich leczenie ustekinumabem, wznowiono to leczenie w ciągu 24 tygodni od infuzji indukującej leczenie. Spośród tych 51 pacjentów, 70,6% osiągnęło odpowiedź kliniczną, a 39,2% osiągnęło remisję kliniczną w 16 tygodni od otrzymania pierwszej podskórnej dawki ustekinumabu.

W badaniu IM-UNITI, pacjenci, którzy ukończyli badanie do 44. tygodnia, mogli zostać zakwalifikowani do kontynuacji leczenia w rozszerzonej fazie badania. Wśród 567 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem w fazie rozszerzonej, remisja kliniczna i odpowiedź na leczenie utrzymywały się na ogół do 252. tygodnia zarówno u pacjentów z niepowodzeniem terapii TNF, jak i u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnych.

W tym rozszerzonym badaniu, podczas terapii trwającej do 5 lat, nie stwierdzono u pacjentów z chorobą Crohna żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Endoskopia

Wygląd endoskopowy błony śluzowej oceniano w dodatkowym badaniu u 252 pacjentów spełniających początkowe kryteria endoskopowe aktywności choroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), skali złożonej z 5 segmentów krętniczo-okrężniczych dotyczących obecności/wielkości owrzodzeń, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez owrzodzenia, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez jakiegokolwiek inne zmiany i obecności/rodzaju zwężeń. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, zmiana wyniku SES-CD była większa w grupie otrzymującej ustekinumab ($n = 155$, średnia zmiana = -2,8) niż w grupie otrzymującej placebo ($n = 97$, średnia zmiana = -0,7; $p = 0,012$).

Odpowiedź dotycząca przetok

W podgrupie pacjentów z drożnymi przetokami na początku badania (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) pacjentów leczonych ustekinumabem osiągnęło odpowiedź w zakresie przetok powyżej 44 tygodni (definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby drożnych przetok od punktu początkowego badania indukacji leczenia) w porównaniu do 5/11 (45,5%) pacjentów otrzymujących placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) i SF-36. W 8. tygodniu, pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazali znamienne statystycznie, większe i klinicznie istotne poprawy w całkowitej punktacji IBDQ i sumarycznej punktacji komponenty psychicznej SF-36 w obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, oraz sumarycznej punktacji komponenty fizycznej SF-36 w badaniu UNITI-2, w porównaniu z placebo. Te poprawy utrzymywały się zasadniczo lepiej u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu IM-UNITI do 44. tygodnia w porównaniu z placebo. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się na ogół w czasie fazy rozszerzonej badania do 252. tygodnia.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (wynik w skali Mayo 6 do 12; wynik endoskopii ≥ 2). Program badań klinicznych składał się z jednego badania oceniającego dożylną indukację leczenia (określanego jako UNIFI-I) z leczeniem trwającym do 16 tygodni, po którym nastąpiło 44-tygodniowe, randomizowane badanie podtrzymujące z zastosowaniem dawek podskórnych (określane jako UNIFI-M), co odpowiadało co najmniej 52 tygodniom terapii.

Wyniki skuteczności przedstawione dla badań UNIFI-I i UNIFI-M zostały oparte na centralnym przeglądzie endoskopii.

Badanie UNIFI-I obejmowało 961 pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania indukacji był odsetek pacjentów w remisji klinicznej w tygodniu 8. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie pojedynczą zalecaną, dostosowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2), stałą dawkę 130 mg ustekinumabu lub placebo w tygodniu 0.

Dozwolone było jednoczesne przyjmowanie doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i aminosalicylanów, a 90% pacjentów nadal otrzymywało co najmniej jeden z tych leków. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna (kortykosteroidy lub leki immunomodulujące) lub co najmniej jedna terapia biologiczna (antagonista TNF α i (lub) wedolizumab). U 49% pacjentów nieskuteczna była terapia konwencjonalna, ale nie biologiczna (z czego 94% nie miało wcześniej terapii biologicznej). U 51% pacjentów terapia biologiczna była nieskuteczna lub nietolerowana. U około 50% pacjentów nie powiodła się co najmniej 1. wcześniejsza terapia anty-TNF α (z czego 48% pacjentów pierwotnie nie reagowało na leczenie), a u 17% co najmniej 1. terapia anty-TNF α i wedolizumabem.

W badaniu UNIFI-I u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu z placebo w 8. tygodniu (tabela 7). Już w 2. tygodniu, na najwcześniej zaplanowanej wizycie i przy każdej następnej wizycie, u większego odsetka pacjentów otrzymujących ustekinumab nie występowało krwawienie z odbytu lub częstość stolców była normalna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Istotne różnice w częściowej ocenie w skali Mayo i remisji objawów zaobserwowano między ustekinumabem, a placebo już w 2. tygodniu.

Skuteczność była większa w grupie, gdzie dostosowywano dawkę (6 mg/kg) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 130 mg w wybranych punktach końcowych, dlatego zaleca się dostosować dożylną dawkę indukującą.

Tabela 7: Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności w badaniu UNIFI-I (tydzień 8.)

	Placebo N = 319	Zalecana dawka ustekinumabu[£] N = 322
Remisja kliniczna*	5%	16% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Odpowiedź kliniczna [§]	31%	62% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Gojenie błony śluzowej [†]	14%	27% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisja objawów [‡]	23%	45% ^b
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	8%	21% ^b

£ Podawana w infuzji dawka ustekinumabu z zastosowaniem schematu dawkowania w zależności od masy ciała, określonego w tabeli 1.

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNF α 1 (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej 0 lub 1.

a $p < 0,001$

b Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

c Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

W badaniu UNIFI-M ocenie podlegało 523 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po pojedynczym podaniu dożylnym ustekinumabu w badaniu UNIFI-I. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podskórną dawkę podtrzymującą 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (zalecane dawkowanie podtrzymujące, patrz punkt 4.2 ChPL QOYVOLMA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu).

U znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w obu grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 8).

Tabela 8: Podsumowanie najważniejszych miar skuteczności w badaniu UNIFI-M (tydzień 44.; 52 tygodnie od rozpoczęcia stosowania dawki indukującej)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 176	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 172
Remisja kliniczna**	24%	44% ^a	38% ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [§]	45%	71% ^a	68% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Gojenie błony śluzowej [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Trwała remisja	35%	57% ^c	48% ^d
Remisja objawów [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Po odpowiedzi na ustekinumab podany dożylnie.

** Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

£ Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 44. zdefiniowano jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej do tygodnia 44. wśród pacjentów z remisją kliniczną na początku terapii podtrzymującej.

€ Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej i nie otrzymujących kortykosteroidów w tygodniu 44.

|| Trwała remisja jest definiowana jako częściowa remisja wg skali Mayo podczas $\geq 80\%$ wszystkich wizyt przed 44. tygodniem i częściowa remisja wg skali Mayo podczas ostatniej wizyty (tydzień 44.).

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

d Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

e Nieistotne statystycznie

Korzystny wpływ ustekinumabu na odpowiedź kliniczną, gojenie błony śluzowej i remisję kliniczną zaobserwowano w fazie indukcji i podczas leczenia podtrzymującego zarówno u pacjentów, u których konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna, ale nie u pacjentów leczonych biologicznie, jak również u tych, u których co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α okazała się nieskuteczna, w tym u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie antagonistą TNF α .

Korzystny efekt zaobserwowano również w fazie indukcji u pacjentów, u których była nieskuteczna co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α i wedolizumabem, jednak liczba pacjentów w tej podgrupie była za mała, aby wyciągnąć ostateczne wnioski na temat korzystnego działania w tej grupie podczas leczenia podtrzymującego.

Odpowiedź na indukcję ustekinumabem w tygodniu 16.

Pacjenci leczeni ustekinumabem, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu badania UNIFI-I, otrzymywali 90 mg ustekinumabu podskórnie w 8. tygodniu (36% pacjentów). Spośród tych pacjentów, u 9% pacjentów, którzy na początku byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej zalecaną dawkę indukującą, uzyskano remisję kliniczną, natomiast u 58% wystąpiła odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na indukcję ustekinumabem w 8. tygodniu badania UNIFI-I, ale wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu (157 pacjentów) weszli do nierandomizowanej części badania UNIFI-M i nadal otrzymywali dawkę podtrzymującą co 8 tygodni; spośród tych pacjentów w większości (62%) utrzymała się odpowiedź, natomiast u 30% uzyskano remisję w 44. tygodniu.

Rozszerzona faza badania

W badaniu UNIFI, pacjenci, którzy ukończyli badanie w 44. tygodniu, mogli kontynuować leczenie w rozszerzonej fazie badania. Spośród 400 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem co 12 lub 8 tygodni w fazie rozszerzonej badania, objawowa remisja utrzymywała się na ogół do tygodnia 200. u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej (lecz nie biologicznej), a także u pacjentów z niepowodzeniem terapii biologicznej, w tym z niepowodzeniem zarówno terapii anty-TNF, jak i wedolizumabem. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali przez 4 lata terapię ustekinumabem i zostali poddani ocenie za pomocą pełnej skali Mayo w 200. tygodniu leczenia podtrzymującego, odpowiednio u 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) pacjentów utrzymało się wygojenie błony śluzowej i remisja kliniczna.

Analiza bezpieczeństwa, obejmująca 457 pacjentów (1289,9 osobo-lat) obserwowanych do 220. tygodnia, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa między 44. a 220. tygodniem, z obserwowanym do 44. tygodnia.

Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w tej fazie rozszerzonej badania podczas trwającego do 4 lat leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Normalizacja endoskopowa

Normalizację endoskopową zdefiniowano jako wynik w podskali endoskopowej Mayo wynoszący 0 i stwierdzono ją już w 8. tygodniu badania UNIFI-I. W 44. tygodniu badania UNIFI-M osiągnęło ją 24% i 29% pacjentów leczonych ustekinumabem, odpowiednio co 12 lub 8 tygodni, w porównaniu z 18% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Histologiczne i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej

Gojenie histologiczne (zdefiniowane jako nacieki neutrofilowe w < 5% krypt, brak uszkodzeń krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarninowanie tkanki) oceniono w 8. tygodniu badania UNIFI-I i w 44. tygodniu badania UNIFI-M. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej zalecaną dawkę wystąpiło gojenie histologiczne (36%) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (22%). W 44. tygodniu obserwowano utrzymanie tego efektu gojenia histologicznego u istotnie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (54%) i co 8 tygodni (59%) w porównaniu z placebo (33%).

Połączony punkt końcowy histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej zdefiniowany jako odsetek osób, u których wystąpiło zarówno gojenie błony śluzowej, jak i gojenie histologiczne oceniano w 8. tygodniu badania UNIFI-I i 44. tygodniu badania UNIFI-M. U pacjentów otrzymujących ustekinumab w zalecanej dawce wykazano znaczącą poprawę w punkcie końcowym gojenia się histologiczno-endoskopowego błony śluzowej w 8. tygodniu w grupie otrzymującej

ustekinumab (18%) w porównaniu z grupą placebo (9%). W 44. tygodniu utrzymanie tego efektu gojenia histologiczno-endoskopowego błony śluzowej stwierdzono u znacznie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (39%) i co 8 tygodni (46%) w porównaniu z placebo (24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 i EuroQoL-5D (EQ-5D).

W 8. tygodniu badania UNIFI-I pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazywali istotnie większą i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie całkowitego wyniku IBDQ, EQ-5D i EQ-5D VAS oraz sumarycznej punktacji składowego psychicznego SF-36 i sumarycznej punktacji składowego fizycznego SF-36 w porównaniu do placebo. Poprawy te utrzymywały się u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu UNIFI-M do 44. tygodnia. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, wg IBDQ i SF-36, utrzymywała się zasadniczo w fazie rozszerzonej do tygodnia 200.

U pacjentów otrzymujących ustekinumab wystąpiła znacznie większa poprawa wydajności pracy, wyrażona jako większa redukcja ogólnych zakłóceń w pracy i zaburzeń aktywności zgodnie z oceną za pomocą kwestionariusza WPAI-GH niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

W 8. tygodniu badania UNIFI-I odsetek pacjentów, którzy byli hospitalizowani w związku z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był istotnie niższy w grupie pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę ustekinumabu (1,6%, 5/322) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (4,4%, 14/319) i żaden pacjent z grupy otrzymującej ustekinumab w zalecanej dawce indukującej nie miał operacji związanej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z 0,6% (2/319) pacjentów w grupie placebo.

W 44. tygodniu badania UNIFI-M zaobserwowano znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u pacjentów w połączonej grupie otrzymującej ustekinumab (2,0%, 7/348) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (5,7%, 10/175). Liczebnie mniejsza liczba pacjentów w grupie ustekinumabu (0,6%, 2/348) przeszła operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (1,7%, 3/175) do 44. tygodnia.

Immunogenność

W czasie leczenia ustekinumabem mogą wytworzyć się przeciwciała przeciw ustekinumabowi i większość z nich ma właściwości neutralizujące. Powstawanie przeciwciał przeciwko ustekinumabowi wiąże się ze zwiększonym klirensiem ustekinumabu u pacjentów z chorobą Crohn'a lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego ustekinumab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Crohn'a i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) wynosi 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie

wartości $t_{\max}$ ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Eliminacja

Mediana klirensu ogólnoustrojowego (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Mediana okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, wynosiła około 3 tygodnie, w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą, odpowiednio 0,465 l/dobę i 15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów na obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniiowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja ogólnoustrojowa na ustekinumab ($C_{\max}$ oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie–czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia. U pacjentów z łuszczycą stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniach: 0. i 4., a następnie podaniu tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 $\mu\text{g/ml}$ (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 $\mu\text{g/ml}$ (90 mg). Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego po podaniu dożylniej dawki ~6 mg/kg, od 8. tygodnia rozpoczynano podawanie podskórne podtrzymujących dawek 90 mg ustekinumabu co 8 lub 12 tygodni. Stan stacjonarny stężenia ustekinumabu został osiągnięty z podaniem drugiej dawki podtrzymującej. U pacjentów z chorobą Crohna mediana stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym wynosiła od 1,97 $\mu\text{g/ml}$ do 2,24 $\mu\text{g/ml}$ i od 0,61 $\mu\text{g/ml}$ do 0,76 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 90 mg ustekinumabu podawanego odpowiednio co 8 tygodni lub co 12 tygodni. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mediana stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym wynosiła od 2,69 $\mu\text{g/ml}$ do 3,09 $\mu\text{g/ml}$ i od 0,92 $\mu\text{g/ml}$ do 1,19 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 90 mg ustekinumabu podawanego, odpowiednio co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Minimalne stężenia ustekinumabu w stanie stacjonarnym uzyskiwane podczas podawania dawki 90 mg co 8 tygodni

większymi odsetkami remisji klinicznej w porównaniu z minimalnymi stężeniami ustekinumabu w stanie stacjonarnym uzyskiwanymi podczas podawania dawki 90 mg co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej z zastosowaniem danych od pacjentów z łuszczycą, masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu. Mediana wartości Cl/F u pacjentów o masie ciała > 100 kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤ 100 kg. Mediana wartości V_D u pacjentów o masie ciała > 100 kg była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤ 100 kg. Mediana najmniejszego stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała (> 100 kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg była porównywalna z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała (≤ 100 kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg. Podobne wyniki uzyskano w potwierdzającej analizie farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem danych od pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Zmiana częstości dawkowania

Wśród pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, na podstawie obserwowanych danych i analiz farmakokinetyki populacyjnej, randomizowani pacjenci, którzy utracili odpowiedź na leczenie, mieli mniejsze stężenia ustekinumabu w surowicy w czasie w porównaniu z pacjentami, którzy nie utracili odpowiedzi. W chorobie Crohna zmiana dawkowania z 90 mg co 12 tygodni na 90 mg co 8 tygodni była związana ze zwiększeniem minimalnych stężeń ustekinumabu w surowicy i towarzyszącym mu zwiększeniem skuteczności. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego symulacje oparte na farmakokinetycznych modelach populacyjnych wykazały, że zmiana dawkowania z 90 mg co 12 tygodni na co 8 tygodni powinna spowodować 3-krotne zwiększenie minimalnych stężeń ustekinumabu w stanie stacjonarnym. Dodatkowo, na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ustalono dodatnią zależność ekspozycja-odpowiedź pomiędzy stężeniem minimalnym, a remisją kliniczną i gojeniem błony śluzowej.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

Właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu były zasadniczo porównywalne u pacjentów chorych na łuszczycę i wrzodziejące zapalenie jelita grubego rasy azjatyckiej, jak i pacjentów pozostałych ras.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego na zmienność klirensu ustekinumabu wpływały: masa ciała, stężenie albumin w surowicy, płeć i poziom przeciwciał przeciwko ustekinumabowi; chociaż masa ciała była główną współzmienną wpływającą na objętość dystrybucji. Ponadto w chorobie Crohna na klirens wpływały: białko C-reaktywne, status niepowodzenia leczenia anty-TNF i rasa (azjatycka w porównaniu do ras innych niż azjatycka). Wpływ tych współzmiennych był w zakresie ± 20% typowej lub referencyjnej wartości odpowiedniego parametru farmakokinetycznego, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki dla tych współzmiennych. Jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało istotnego wpływu na biodostępność ustekinumabu.

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu tytoniu ani alkoholu na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu.

Biodostępność ustekinumabu po podaniu za pomocą strzykawki lub wstrzykiwacza była porównywalna.

Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

Wpływ IL-12 lub IL-23 na regulację aktywności enzymów CYP450 oceniono w badaniu *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, które wykazało, że IL-12 i (lub) IL-23 w stężeniach 10 ng/ml nie zmieniały aktywności ludzkich enzymów CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4; patrz punkt 4.5).

W celu oceny wpływu ustekinumabu na aktywność cytochromu P450 po podaniu dawek indukcyjnych i podtrzymujących u pacjentów z aktywną chorobą Crohna (n=18) przeprowadzono otwarte badanie fazy 1., CNTO1275CRD1003, dotyczące interakcji leków. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), deksklotetramol (substrat CYP2D6) lub midazolam (substrat CYP3A4) podczas jednoczesnego stosowania z ustekinumabem w zatwierdzonym zalecanym dawkowaniu u pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia (np. toksyczności narządowej) dla człowieka. Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, przeprowadzone u małp *Cynomolgus*, nie wykazały występowania działań niepożądanych w stosunku do męskich wskaźników płodności ani uszkodzenia płodu lub toksycznego wpływu na rozwój. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w stosunku do żeńskich wskaźników płodności przy zastosowaniu przeciwciał analogicznych do IL-12/23 u myszy.

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy większe niż największa równoważna dawka planowana do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ustekinumabu ze względu na brak odpowiedniego modelu przeciwciał, które nie wykazywałyby reakcji krzyżowej z białkiem IL-12/23 p40 gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

4 lata

Qoyvolma 90 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

4 lata

Poszczególne wstrzykiwacze można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 25°C, maksymalnie przez jeden okres do 31 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki. Produkt można w dowolnym momencie przed upływem tego 31 dniowego okresu w temperaturze pokojowej ponownie umieścić w lodówce i przechowywać tam do upływu pierwotnego terminu ważności. Wyrzucić wstrzykiwacz, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 31 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W razie potrzeby pojedyncze wstrzykiwacze można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25°C (patrz punkt 6.3).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,5 ml roztworu w strzykawce ze szkła typu I, o pojemności 1 ml z zamocowaną igłą ze stali nierdzewnej do wstrzyknięć podskórnych, umieszczonej we wstrzykiwaczu.

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,5 ml roztworu w strzykawce ze szkła typu I, o pojemności 1 ml z zamocowaną igłą ze stali nierdzewnej do wstrzyknięć podskórnych, umieszczonej we wstrzykiwaczu.

Produkt leczniczy Qoyvolma jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzykiwacz z roztworem produktu leczniczego Qoyvolma nie powinien być wstrząsany. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do białego i może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Wygląd ten nie jest niczym niezwykłym w przypadku roztworu białkowego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub zawiera obce cząsteczki. Przed podaniem produkt leczniczy Qoyvolma powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Produkt leczniczy Qoyvolma nie zawiera środków konserwujących; dlatego nie należy używać resztek niewykorzystanego produktu leczniczego znajdujących się we wstrzykiwaczu. Produkt leczniczy Qoyvolma występuje w postaci jałowego roztworu w przeznaczonym do jednorazowego użycia wstrzykiwaczu. Nie wolno ponownie używać wstrzykiwacza. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/25/1925/005

Qoyvolma 90 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/25/1925/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 czerwca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Niemcy

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Hiszpania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (130 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qoyvolma 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: EDTA disodowa sól dwuwodna, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
130 mg/26 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):
Zapisać datę wyjęcia z lodówki: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) maksymalnie przez jeden okres do 31 dni, ale tylko do upływu terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1925/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (130 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Qoyvolma 130 mg jałowy koncentrat
ustekinumab

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Nie wstrząsać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

130 mg/26 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z FIOŁKĄ (45 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorek wodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
45 mg/0,5 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):
Data usunięcia, jeśli przechowywano w temperaturze pokojowej:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres do 15 dni, ale nie dłużej niż do końca terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1925/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Qoyvolma 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

45 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z AMPUŁKOSTRZYKAWKĄ (45 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
45 mg/0,5 ml
1 ampułkostrzykawka z osłoną igły

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Zapisać datę wyjęcia z lodówki: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 31 dni, ale nie dłużej niż do terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1925/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Qoyvolma 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKOSTRZYKAWKI (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Qoyvolma 45 mg do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

45 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z AMPUŁKOSTRZYKAWKĄ (90 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qoyvolma 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorek wodorek jednowodny,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
90 mg/1 ml
1 ampułkostrzykawka z osłoną igły

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):
Zapisać datę wyjęcia z lodówki: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 31 dni, ale nie dłużej niż do terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1925/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Qoyvolma 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKOSTRZYKAWKI (90 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Qoyvolma 90 mg do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

90 mg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZE WSTRZYKIWACZEM (45 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qoyvolma 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorek wodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
45 mg/0,5 ml
1 wstrzykiwacz

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Zapisać datę wyjęcia z lodówki: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 31 dni, ale nie dłużej niż do terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1925/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Qoyvolma 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Qoyvolma 45 mg do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

45 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZE WSTRZYKIWACZEM (90 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qoyvolma 90 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorek wodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
90 mg/1 ml
1 wstrzykiwacz

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Zapisać datę wyjęcia z lodówki: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 31 dni, ale nie dłużej niż do terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1925/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Qoyvolma 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA (90 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Qoyvolma 90 mg do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

90 mg/1 ml

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Qoyvolma, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma
3. Jak stosować lek Qoyvolma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Qoyvolma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Qoyvolma należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma

Kiedy nie stosować leku Qoyvolma

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Qoyvolma.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed każdym leczeniem. Pacjent powinien upewnić się, że przed każdym leczeniem poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Qoyvolma może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Qoyvolma. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na ustekinumab**. Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Qoyvolma, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie, lub ma jakiegokolwiek patologiczne otwory w skórze (przetoki)**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub nastąpią zmiany istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze**
- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z ustekinumabem nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **jeśli pacjent leczy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na ten rodzaj terapii
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Qoyvolma należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczень skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Qoyvolma dzieciom i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg z chorobą Crohna lub u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Qoyvolma a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Qoyvolma nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek)
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Qoyvolma, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie ustekinumabu w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Qoyvolma u kobiet w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Qoyvolma oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Qoyvolma.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Qoyvolma w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Qoyvolma. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Qoyvolma nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Qoyvolma zawiera sól

Lek Qoyvolma zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jednakże lek Qoyvolma przed podaniem rozcieńcza się roztworem zawierającym sól. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości sodu.

Lek Qoyvolma zawiera polisorbat 80

Lek Qoyvolma zawiera 10,37 mg polisorbátu 80 (E433) w kaŹdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,40 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane alergię.

3. Jak stosować lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Lek Qoyvolma 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, będzie podawany przez lekarza prowadzącego w kroplówce (doŹylnej infuzji) do ramienia, przez co najmniej godzinę. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Qoyvolma należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Qoyvolma jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

- Lekarz prowadzący określi zalecaną dawkę w doŹylnej infuzji na podstawie masy ciała pacjenta.

Masa ciała pacjenta	Dawka
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po początkowej dawce doŹylnej pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne), a następnie co 12 tygodni.

Dzieci z chorobą Crohna o masie ciała co najmniej 40 kg

- Lekarz określi zalecaną dawkę w doŹylnej infuzji na podstawie masy ciała pacjenta.

Masa ciała pacjenta	Dawka
≥ 40 do ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po początkowej dawce doŹylnej pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne), a następnie co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek Qoyvolma

- Pierwsza dawka leku Qoyvolma w leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest podawana przez lekarza w postaci kroplówki do ramienia (doŹylnej infuzji).

Należy poinformować lekarza w przypadku jakiegokolwiek wątpliwości dotyczących stosowania leku Qoyvolma.

Pominięcie zastosowania leku Qoyvolma

Jeśli pacjent zapomni przyjść na wizytę, na której miał otrzymać dawkę leku, należy skontaktować się z lekarzem, by umówić się na kolejną wizytę.

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Reakcje związane z infuzją - Jeśli pacjent jest leczony z powodu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, pierwsza dawka leku Qoyvolma jest podawana we wlewie kroplowym do żyły (infuzja dożylna). U niektórych pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje alergiczne podczas infuzji.

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Qoyvolma.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Lek Qoyvolma może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie

ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Qoyvolma. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, półpasiec, lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Qoyvolma do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczycą krostkową)
- złuszczenie skóry
- trądzik.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczające zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczycy erytrodermalnej)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid, pęcherzowy)
- toczeń skórny lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Qoyvolma

- Lek Qoyvolma 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest podawany w szpitalu lub klinice i pacjenci nie muszą go przechowywać ani przygotowywać do podania.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby poszczególne fiolki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 25°C, maksymalnie przez jeden okres do 31 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia fiolki z lodówki. W dowolnym momencie przed upływem tego 31-dniowego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce i przechowywać tam do upływu terminu ważności. Wyrzucić fiolkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 31 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Fiolek z lekiem Qoyvolma nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząstki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.
- Jeżeli zabezpieczenie opakowania zostało zniszczone.

Lek Qoyvolma przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Niewykorzystany rozcieńczony roztwór do infuzji lub resztki leku znajdujące się w fiolkach lub strzykawkach należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Qoyvolma

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: EDTA disodowa sól dwuwodna (E385), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie

Lek Qoyvolma jest przezroczystym do nieznacznie opalizującego, bezbarwnym do białego koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej fiolce o pojemności 30 ml. Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Niemcy

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel.: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel.: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność:

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Instrukcje rozcieńczania:

Produkt leczniczy Qoyvolma koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozcieńczony, przygotowany i podany w infuzji przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki.

1. Wyliczyć, na podstawie masy ciała pacjenta, dawkę i liczbę niezbędnych fiolek produktu leczniczego Qoyvolma (patrz tabela 1 i tabela 2 w punkcie 3). Każda 26 ml fiołka produktu leczniczego Qoyvolma zawiera 130 mg ustekinumabu.
2. Pobrać i usunąć z 250 ml worka infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą dodawanej objętości produktu leczniczego Qoyvolma (usunąć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą fiołkę produktu leczniczego Qoyvolma, dla 2 fiolek usunąć 52 ml, dla 3 fiolek usunąć 78 ml, dla 4 fiolek usunąć 104 ml).
3. Pobrać 26 ml produktu leczniczego Qoyvolma z każdej potrzebnej fiołki i wprowadzić do 250 ml worka infuzyjnego. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Delikatnie wymieszać.
4. Przed podaniem obejrzyć rozcieńczony roztwór. Nie stosować w razie stwierdzenia widocznych nieprzejrzystych cząsteczek, przebarwień lub obcych cząstek.
5. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę. Infuzja powinna zakończyć się w ciągu czterdziestu ośmiu godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym.
6. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, apirogeny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 mikrometra).
7. Każda fiołka jest tylko do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przechowywanie

W razie potrzeby rozcieńczony roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25°C. Infuzja powinna zakończyć się w ciągu 48 godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym. Nie zamrażać.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek. Jeśli lek Qoyvolma będzie podawany dziecku rodzic lub opiekun powinien uważnie zapoznać się z tymi informacjami.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma
3. Jak stosować lek Qoyvolma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Qoyvolma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Qoyvolma należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczyca plackowata u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Łuszczyca plackowata

Łuszczyca plackowata jest chorobą skóry powodującą stan zapalny skóry i paznokci. Lek Qoyvolma zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Qoyvolma jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Lek Qoyvolma jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, które nie mogą stosować fototerapii lub innych leków działających ogólnoustrojowo lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, zwykle związana z łuszczycą. Pacjenci z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów są wcześniej leczeni innymi lekami. Dopiero gdy odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek Qoyvolma w celu:

- zmniejszenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej
- spowolnienia postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma

Kiedy nie stosować leku Qoyvolma

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Qoyvolma.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem każdego leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Qoyvolma może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Qoyvolma. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na ustekinumab.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien

- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Qoyvolma, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub następują zmiany** istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze
- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z ustekinumabem nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego
- **jeśli pacjent leczy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na ten rodzaj terapii
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Qoyvolma należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczень skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Qoyvolma dzieciom z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat, dzieciom i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg z chorobą Crohna ani dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Qoyvolma a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Qoyvolma nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek)
- jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Qoyvolma, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie ustekinumabu w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Qoyvolma u kobiet w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Qoyvolma oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Qoyvolma.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Qoyvolma w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Qoyvolma. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Qoyvolma nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Qoyvolma zawiera polisorbát 80

Lek Qoyvolma zawiera 0,02 mg polisorbátu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób, na które stosuje się lek Qoyvolma.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Qoyvolma należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Qoyvolma jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

Łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku Qoyvolma wynosi 45 mg. Pacjenci o masie ciała większej niż 100 kilogramów (kg) mogą rozpocząć leczenie od dawki 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni. Kolejne dawki są zwykle takie same jak dawka początkowa.

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Pierwsza dawka leku Qoyvolma, wynosząca około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego w kroplówce do żyły ramienia (dożylna infuzja). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne), a następnie co 12 tygodni podskórnie.
- U niektórych pacjentów, po pierwszej wstrzykniętej podskórnie dawce 90 mg, lek Qoyvolma może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje, kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat

Łuszczyca

- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku Qoyvolma, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 0,75 mg na kg masy ciała.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywał co 12 tygodni.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Choroba Crohna

- Podczas leczenia, pierwsza dawka leku Qoyvolma, około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego, w kroplówce do żyły ramienia (infuzji dożyłnej). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne).
- U niektórych pacjentów, po pierwszej wstrzykniętej podskórnie dawce 90 mg, lek Qoyvolma może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Jak należy podawać lek Qoyvolma

- Lek Qoyvolma jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Qoyvolma może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Qoyvolma. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Qoyvolma.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Qoyvolma, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Qoyvolma

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Qoyvolma, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Qoyvolma

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Qoyvolma.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Lek Qoyvolma może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Qoyvolma. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, półpasiec, lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Qoyvolma do czasu ustąpienia

zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczycy krostkowa)
- złuszczenie skóry
- trądzik.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczające zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczycy erythrodermalnej)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczén skórný lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Qoyvolma

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby, poszczególne fiolki leku Qoyvolma można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez jeden okres do 15 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia fiolki z lodówki i datę usunięcia. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy fiolka była przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy jej ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić fiolkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 15 dni przechowywania w temperaturze pokojowej lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Fiolek z lekiem Qoyvolma nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.
- Jeżeli zabezpieczenie opakowania zostało zniszczone.

Lek Qoyvolma jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się w fiolkach lub strzykawkach należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Qoyvolma

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie

Lek Qoyvolma jest przezroczystym do nieznacznie opalizującego (o perłowym połysku), bezbarwnym do białozółtego roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej fiolce o pojemności 3 ml. Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Niemcy

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Instrukcja podawania

Niniejsza instrukcja podawania zawiera informacje dotyczące sposobu wstrzykiwania leku Qoyvolma pobieranego z fiolki.

Przed zastosowaniem leku Qoyvolma należy zapoznać się z instrukcją podawania. **Nie należy wstrzykiwać sobie ani innej osobie leku Qoyvolma do czasu przeszkolenia na temat sposobu wstrzykiwania leku Qoyvolma pobieranego z fiolki.** Fachowy personel medyczny pokaże pacjentowi lub jego opiekunowi sposób przygotowania, odmierzenia dawki oraz wykona wstrzyknięcie leku Qoyvolma w prawidłowy sposób, zanim pacjent wykona je samodzielnie po raz pierwszy. Należy zachować instrukcje podawania. W przypadku pytań należy skontaktować się z fachowym personelem medycznym.

Lek Qoyvolma jest stosowany u osób dorosłych oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

Fiolka leku Qoyvolma jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Zawiera ona 45 mg leku Qoyvolma do wstrzykiwań podskórnych.

Ważne informacje

- Przed zastosowaniem leku Qoyvolma należy dokładnie przeczytać wszystkie instrukcje.
- Należy zapytać fachowy personel medyczny, jak często pacjent powinien wstrzykiwać lek.
- Przed rozpoczęciem należy sprawdzić opakowanie, aby upewnić się, że pacjent ma prawidłową dawkę.
 - Jeśli dawka wynosi 45 mg lub mniej, pacjent otrzyma jedną fiolkę 45 mg.
 - Jeśli dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma dwie fiolki po 45 mg i **będzie musiał sobie podać dwa wstrzyknięcia, jedno po drugim.**
- **W przypadku dzieci oraz młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat)** zaleca się, aby lek Qoyvolma podawała osoba dorosła lub podawano go pod jej nadzorem.
- Dzieci i młodzież z łuszczycą o masie ciała mniejszej niż 60 kg, wymagają dawki mniejszej niż 45 mg.
- Zawsze należy stosować strzykawkę dostarczoną przez farmaceutę, aby upewnić się, że odmierzone prawidłową ilość leku Qoyvolma.
- Należy sprawdzić termin ważności na fiolce oraz na tekturowym opakowaniu. Jeśli upłynął termin ważności, nie należy jej stosować. Jeśli upłynął termin ważności, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania pomocy.
- Należy sprawdzić fiolkę, czy nie zawiera cząsteczek lub czy roztwór nie zmienił barwy. Zawartość fiolki powinna być przezroczysta do lekko opalizującej oraz bezbarwna do białej z niewielką liczbą białych cząsteczek.
- **Nie** stosować leku Qoyvolma, jeśli został on zamrożony, zmienił barwę, jest mętny lub zawiera duże cząsteczki. W takim przypadku potrzebna jest nowa fiolka.
- Aby uniknąć zranienia igłą, nie należy ponownie nakładać nasadki na igłę.
- Zużytą strzykawkę oraz igłę(y) należy zutylizować niezwłocznie po użyciu.
- **Nie** stosować fiolki z lekiem Qoyvolma więcej niż jeden raz, nawet jeśli w fiolce pozostał lek. Po przebicium gumowego korka, lek Qoyvolma może ulec zanieczyszczeniu szkodliwymi bakteriami, które mogą spowodować zakażenie w przypadku ponownego użycia fiolki. W związku z powyższym, po wykonaniu wstrzyknięcia należy wyrzucić niewykorzystany lek Qoyvolma.
- Po użyciu należy w sposób bezpieczny pozbyć się fiolek po leku Qoyvolma.
- Lek Qoyvolma jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego. **Nie** wstrzykiwać leku Qoyvolma do żyły.
- **Nie** mieszać leku Qoyvolma z innymi płynami do wstrzykiwań.

Przechowywanie leku Qoyvolma

- Niewykorzystaną fiolkę z lekiem Qoyvolma należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.
 - W razie potrzeby, poszczególne fiołki można przechowywać w temperaturze pokojowej do 30°C nie dłużej niż 15 dni, w oryginalnym opakowaniu tekturowym chroniącym przed światłem. Jeśli fiołka nie została zużyta w ciągu 15 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, należy ją wyrzucić.
- Lek Qoyvolma należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- **Nie** wyjmować fiołki z lekiem Qoyvolma z oryginalnego opakowania tekturowego w trakcie przechowywania.
- **Nie** potrząsać fiolką z lekiem Qoyvolma.
- Potrząsanie fiolką może uszkodzić lek Qoyvolma. Jeśli fiolką potrząsano, **nie** należy jej stosować. W takim przypadku potrzebna jest nowa fiołka.
- **Nie** ogrzewać fiołki z lekiem Qoyvolma.
- **Nie** zamrażać fiołki z lekiem Qoyvolma.
- **Nie** wystawiać fiołki z lekiem Qoyvolma na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
- **Fiołkę z lekiem Qoyvolma należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zawiera niewielkie cząsteczki.**

Wyjaśnienie terminologii (patrzy rysunek A)



Rysunek A

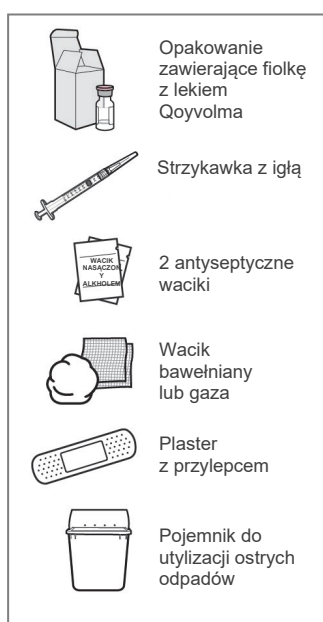
Przygotowanie wstrzyknięcia leku Qoyvolma

1. **Najpierw należy zebrać wszystkie produkty potrzebne do wykonania wstrzyknięcia.**
 - a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, np. stół lub blat w dobrze oświetlonym miejscu.
 - b. Z lodówki wyjąć opakowanie zawierające fiolkę z lekiem Qoyvolma potrzebną do podania przepisanej dawki.
 - c. Należy upewnić się, że dostępne są następujące produkty (patrz **rysunek B**):
 - Opakowanie zawierające fiolkę z lekiem Qoyvolma

Niedostępne w opakowaniu:

- Strzykawka z igłą
- 2 waciki nasączone alkoholem
- Wacik bawełniany lub gaza
- Plaster z przylepcem
- Pojemnik do utylizacji ostrych odpadów

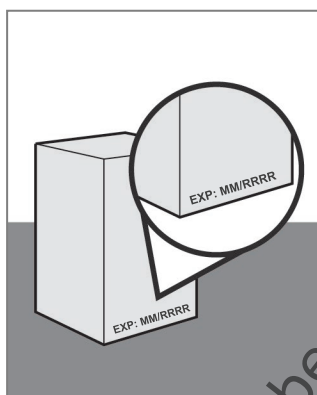
Uwaga: W celu uzyskania w aptece zestawu składającego się ze strzykawki z igłą pacjent może potrzebować recepty wystawionej przez fachowy personel medyczny .



Rysunek B

2. Należy sprawdzić termin ważności na opakowaniu (patrz rysunek C).

- **Nie** stosować leku po upływie terminu ważności. Jeśli upłynął termin ważności, zwrócić całe opakowanie do apteki.

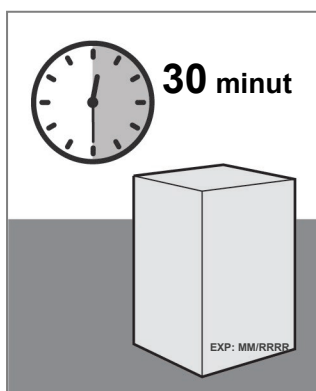


Rysunek C

3. Zaczekać 30 minut.

- Opakowanie zawierające fiolkę z lekiem Qoyvolma wyjąć z lodówki.
- Opakowanie pozostawić w temperaturze pokojowej wynoszącej od 20°C do 25°C przez 30 minut, aby się ogrzało (patrz **rysunek D**).
 - **Nie** ogrzewać fiołki przy pomocy gorącej wody czy mikrofalówki.

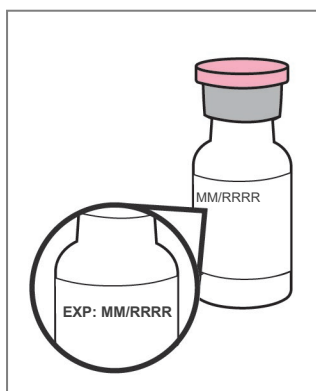
- Jeśli fiolka nie osiągnie temperatury pokojowej, może spowodować to dyskomfort podczas wstrzykiwania i utrudnić wstrzyknięcie.



Rysunek D

4. Sprawdzić fiolkę z lekiem Qoyvolma.

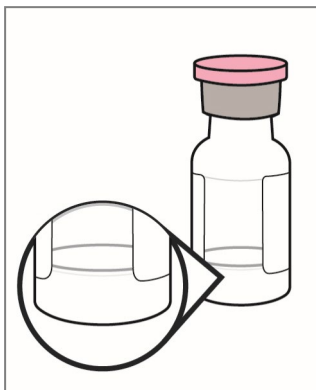
- Obejrzyć fiolkę i upewnić, że znajduje się w niej prawidłowy lek (lek Qoyvolma) oraz dawka.
- Obejrzyć fiolkę i upewnić się, że nie jest pęknięta ani uszkodzona.
 - **Nie** stosować leku Qoyvolma, jeśli fiolka została upuszczona lub uszkodzona.
- Sprawdzić termin ważności na etykiecie fiolki (patrz **rysunek E**).
 - **Nie** stosować leku Qoyvolma po upływie terminu ważności.



Rysunek E

5. Sprawdzić lek.

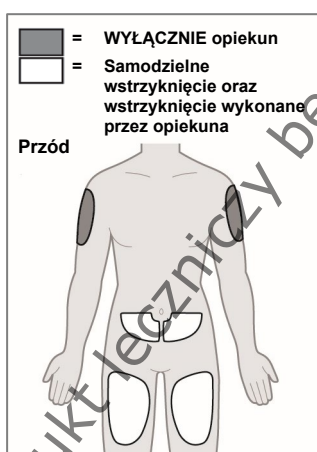
- a. Należy obejrzeć znajdujący się w fiolce lek i sprawdzić, czy płyn jest przejrzysty do lekko opalizującego oraz bezbarwny do białozółtego (patrz **rysunek F**).
- **Nie** stosować leku Qoyvolma, jeśli płyn zmienił barwę lub jest mętny, lub zawiera widoczne płatki lub cząsteczki.



Rysunek F

6. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia (patrz rysunek G).

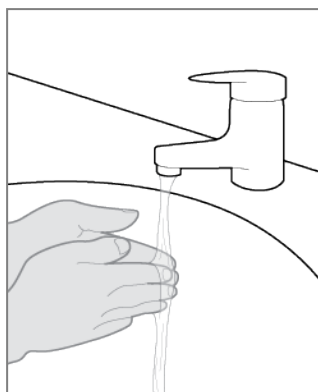
- a. Wstrzyknięcie można podać w:
- górną część uda,
 - dolną część brzucha, z wyjątkiem odległości 5 cm wokół pępka,
 - zewnętrzną część ramienia, w przypadku, gdy wstrzyknięcie wykonuje opiekun.
- **Nie** wstrzykiwać w pieprzyki, blizny, siniaki lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zaczerwieniona, twarda lub przerwana jest ciągłość skóry (zranienia). Jeśli to możliwe, nie wykorzystywać obszarów skóry, na których widoczne są oznaki łuszczycy.
 - **Nie** podawać wstrzyknięcia przez ubranie.
- b. Wybrać inne miejsce wstrzyknięcia dla każdego nowego wstrzyknięcia, powinno ono znajdować się co najmniej 2,5 cm od miejsca podania ostatniego wstrzyknięcia.



Rysunek G

7. Umyć ręce.

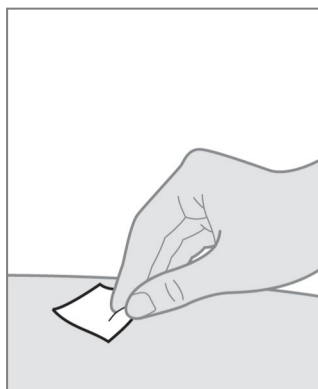
- a. Ręce umyć wodą z mydłem i dokładnie osuszyć (patrz **rysunek F**).



Rysunek H

8. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.

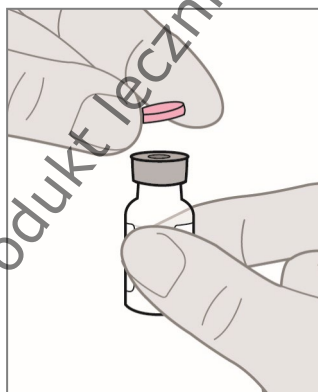
- a. Oczyszczyć skórę wacikiem nasączonym alkoholem, wykonując ruchy koliste w miejscu, którym pacjent chce wykonać wstrzyknięcie (patrz **rysunek I**).
- Pozostawić skórę do wyschnięcia przed wstrzyknięciem. **Nie** dmuchać ani nie dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia przed podaniem wstrzyknięcia.



Rysunek I

9. Zdjąć wieczko z fiolki.

- a. Zdjąć wieczko ochronne z fiolki z lekiem Qoyvolma (patrz **rysunek J**).
- **Nie** usuwać gumowego korka.



Rysunek J

10. Oczyszczyć gumowy korek.

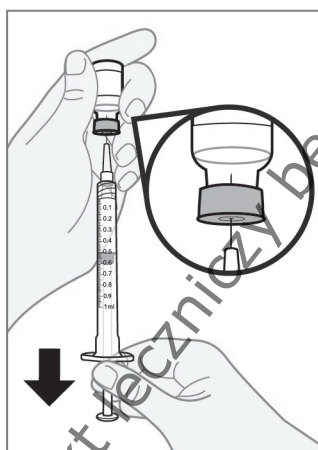
- a. Wytrzeć gumowy korek fiolki wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.
 - Po wytarciu **nie** dotykać gumowego korka.
- b. Umieścić fiolkę na płaskiej powierzchni.

11. Zdjąć nasadkę ze strzykawki.

- a. Strzykawkę należy chwycić i trzymać za korpus, igłą kierowaną w kierunku od pacjenta, a następnie zdjąć osłonkę igły.
- b. Osłonkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika do utylizacji ostrych odpadów (patrz **krok 19. Utylizacja leku Qoyvolma**).
 - **Nie** zakładać ponownie osłonki na strzykawkę.
 - **Nie** dotykać igły ani nie dotykać niczego samą igłą. Ponieważ można doprowadzić do zranienia igłą.
 - **Nie** stosować strzykawki, jeśli została upuszczona bez założonej osłonki. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub fachowym personelem medycznym w celu uzyskania dalszych instrukcji.

12. Pobranie prawidłowej dawki.

- a. Przekłuć igłą gumowy korek fiolki.
- b. Pozostawić igłę we fiolce i obrócić strzykawkę oraz fiolkę do góry dnem (fiolka na górze).
- c. Mocno trzymać strzykawkę oraz fiolkę jedną ręką. Należy upewnić się, że końcówka igły znajduje się w płynie.
 - Ważne, aby końcówka igły zawsze była w płynie. Zapobiega to tworzeniu się pęcherzyków powietrza w strzykawce.
- d. Drugą ręką pociągnąć za tłok, aby napęłnić strzykawkę ilością płynu przepisaną przez lekarza (patrz **rysunek K**).
 - Napęłnić strzykawkę aż czarna końcówka tłoka zrówna się z oznaczeniem, które odpowiada przepisanej dawce.

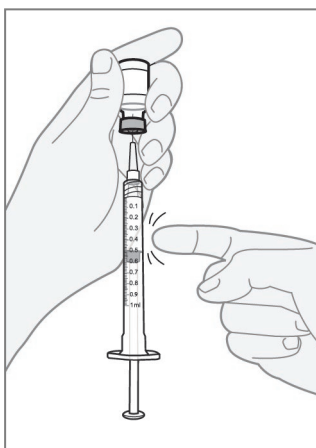


Rysunek K

13. Sprawdzić, czy nie ma pęcherzyków powietrza.

- **Nie** wyjmować igły z fiolki.
- a. Przytrzymać strzykawkę z igłą skierowaną ku górze, aby sprawdzić, czy znajdują się w niej jakieś pęcherzyki powietrza.
 - b. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie stuknąć w bok strzykawki, aż pęcherzyki powietrza przesuną się w górę strzykawki (patrz **rysunek L**).

- c. Naciskać tłok aż do usunięcia wszystkich pęcherzyków powietrza (ale nie płynu).
- **Nie** odkładać strzykawki ani nie pozwolić, aby igła dotknęła czegokolwiek.

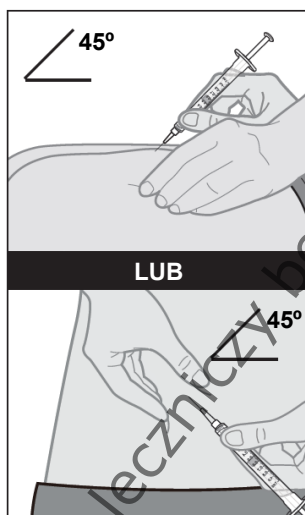


Rysunek L

Wstrzyknięcie leku Qoyvolma

14. Wbić igłę w miejsce wstrzyknięcia.

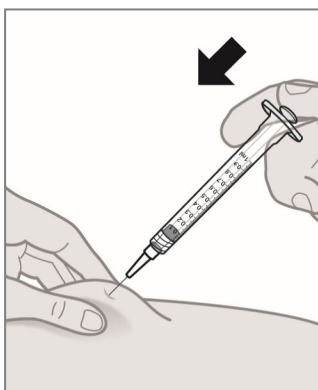
- a. Przytrzymać korpus strzykawki jedną ręką pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym (patrz **rysunek M**).
Drugą ręką delikatnie chwycić czysty fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący. **Nie** ścisnąć jej mocno. *Uwaga:* Chwytanie fałdu skóry pomaga uzyskać pewność, że wstrzyknięcie podano pod skórę (do tkanki tłuszczowej), a nie głębiej (do mięśnia).
- b. Szybkim ruchem wprowadzić całkowicie igłę w fałd skóry pod kątem 45 stopni (patrz **Rysunek M**).
- **W żadnym momencie nie pociągać za tłok.**



Rysunek M

15. Podanie wstrzyknięcia.

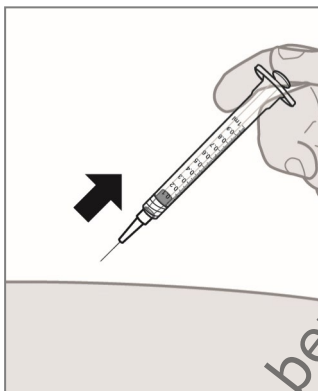
- a. Po wprowadzeniu igły, powoli i równomiernie naciskać kciukiem tłok w dół korpusu strzykawki. Należy delikatnie trzymać fałd skórny.
 - Należy sprawdzić, czy wstrzyknięto cały płyn Qoyvolma (patrz **rysunek N**).



Rysunek N

16. Usuwanie strzykawki z miejsca wstrzyknięcia.

- a. Gdy strzykawka jest pusta, należy puścić fałd skórny i powoli wysunąć igłę z miejsca wstrzyknięcia (patrz **rysunek O**).
 - **Nie** zakładać ponownie osłonki na igłę. Ponowne zakładanie osłonki na igłę może spowodować zranienie igłą.
 - **Nie** stosować ponownie strzykawki.
 - **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek O

Po wstrzyknięciu

17. Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia.

- Delikatnie docisnąć wacik nasączony alkoholem w miejscu wstrzyknięcia i przytrzymać przez kilka sekund po wstrzyknięciu. W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu. Jest to prawidłowe.
Jeśli wystąpi krwawienie, można docisnąć bawełniany wacik lub gazę w miejscu wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund.
Jeśli to konieczne, miejsce wstrzyknięcia można zakleić małym plastrem z przylepcem.

18. Jeśli dawka wymaga 2 wstrzyknięć, NATYCHMIAST podać drugie wstrzyknięcie.

- Jeśli dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma dwie fiołki po 45 mg. Zaraz po pierwszym wstrzyknięciu pacjent będzie musiał wykonać drugie wstrzyknięcie.
- a. W przypadku drugiego wstrzyknięcia należy powtórzyć **kroki 5-17** i używając nowej strzykawki.
 - Do drugiego wstrzyknięcia wybrać inne miejsce.

19. Utylizacja leku Qoyvolma.

- a. Zużyta strzykawkę umieścić w pojemniku do utylizacji ostrych odpadów natychmiast po użyciu (patrz **rysunek P**).
- **Nie** wyrzucać strzykawki do odpadów domowych. Jeśli nie ma pojemnika do utylizacji ostrych odpadów, można wykorzystać domowy pojemnik, który jest zamykany i odporny na przebicie.
- Dla bezpieczeństwa i zdrowia własnego i innych, nigdy nie należy ponownie używać igieł ani strzykawek. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami.
- Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomaga chronić środowisko.



Rysunek P

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek. Jeśli lek Qoyvolma będzie podawany dziecku rodzic lub opiekun powinien uważnie zapoznać się z tymi informacjami.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma
3. Jak stosować lek Qoyvolma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Qoyvolma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Qoyvolma należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczyca plackowata u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Łuszczyca plackowata

Łuszczyca plackowata jest chorobą skóry powodującą stan zapalny skóry i paznokci. Lek Qoyvolma zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Qoyvolma jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Lek Qoyvolma jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, które nie mogą stosować fototerapii lub innych leków działających ogólnoustrojowo, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, zwykle związana z łuszczycą. Pacjenci z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów są wcześniej leczeni innymi lekami. Dopiero gdy odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek Qoyvolma w celu:

- zmniejszenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej
- spowolnienia postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma

Kiedy nie stosować leku Qoyvolma

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Qoyvolma.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem każdego leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Qoyvolma może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Qoyvolma. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na ustekinumab.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien

- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Qoyvolma, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub następują zmiany** istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze
- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z ustekinumabem nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego
- **jeśli pacjent leczy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na ten rodzaj terapii
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Qoyvolma należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczень skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Qoyvolma dzieciom z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat, dzieciom i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg z chorobą Crohna lub dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Qoyvolma a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Qoyvolma nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek)
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Qoyvolma, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie ustekinumabu w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Qoyvolma u kobiet w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Qoyvolma oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Qoyvolma.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Qoyvolma w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Qoyvolma. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Qoyvolma nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Qoyvolma zawiera polisorbát 80

Lek Qoyvolma zawiera 0,02 mg polisorbátu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, na które stosuje się lek Qoyvolma.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Qoyvolma należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Qoyvolma jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

Łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku Qoyvolma wynosi 45 mg. Pacjenci o masie ciała większej niż 100 kilogramów (kg) mogą rozpocząć leczenie od dawki 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni. Kolejne dawki są zwykle takie same jak dawka początkowa.

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Pierwsza dawka leku Qoyvolma, wynosząca około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego w kroplówce do ramienia (dożylną infuzję). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne), a następnie co 12 tygodni podskórnie.
- U niektórych pacjentów, po pierwszej podskórnej dawce 90 mg, lek Qoyvolma może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat

Łuszczyca

- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku Qoyvolma, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Dostępna jest fiolka o mocy 45 mg, jeśli pacjent powinien otrzymać dawkę mniejszą niż 45 mg.
- Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 0,75 mg na kg masy ciała.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywał co 12 tygodni.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Choroba Crohna

- Podczas leczenia, pierwsza dawka leku Qoyvolma, około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego, w kroplówce do ramienia (infuzji dożylniej). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne).
- U niektórych pacjentów, po pierwszej wstrzykniętej podskórnie dawce 90 mg, lek Qoyvolma może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Jak należy podawać lek Qoyvolma

- Lek Qoyvolma jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Qoyvolma może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Qoyvolma. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Qoyvolma.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Qoyvolma, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Qoyvolma

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Qoyvolma, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Qoyvolma

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Qoyvolma.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Lek Qoyvolma może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Qoyvolma. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, półpasiec, lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Qoyvolma do czasu ustąpienia

zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczycy krostkowa)
- złuszczenie skóry
- trądzik.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczone zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczycy erythrodermalnej)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczén skórný lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Qoyvolma

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby, poszczególne ampułkostrzykawki leku Qoyvolma można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 25°C, maksymalnie przez jeden okres do 31 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia ampułkostrzykawki z lodówki. W dowolnym momencie przed upływem tego 31-dniowego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce i przechowywać tam do upływu terminu ważności. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie użyta w ciągu 31 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Ampułkostrzykawek z lekiem Qoyvolma nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.

Lek Qoyvolma jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się w strzykawkach należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Qoyvolma

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda ampułkostrzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbát 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie

Lek Qoyvolma jest przezroczystym do nieznacznie opalizującego (o perłowym połysku), bezbarwnym do białozółtego roztworem do wstrzykiwań. Roztwór może zawierać niewielką ilość małych, półprzezroczystych lub białych cząsteczek białek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml. Każda ampułkostrzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Niemcy

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Instrukcje dotyczące podawania leku

Na początku leczenia lekarz pomoże pacjentowi w wykonaniu pierwszego wstrzyknięcia. Jednakże lekarz może zdecydować razem z pacjentem, że pacjent może sobie wstrzykiwać Qoyvolma samodzielnie. W takiej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony w wykonywaniu wstrzyknięć leku Qoyvolma. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących samodzielnego podawania wstrzyknięcia należy porozmawiać z lekarzem.

Istotne informacje

- **Nie** otwierać zamkniętego pudełka, dopóki wszystko nie będzie gotowe do użycia ampulkostrzykawki.
- **Nie** zdejmować zatyczki do momentu wstrzyknięcia.
- **Nie** mieszać leku Qoyvolma z innymi płynami do wstrzykiwań.
- Ampulkostrzykawki nie można użyć ponownie. Bezpośrednio po użyciu usunąć ampulkostrzykawkę do pojemnika na ostre odpady medyczne (patrz **Krok 14. Usuwanie leku Qoyvolma**).

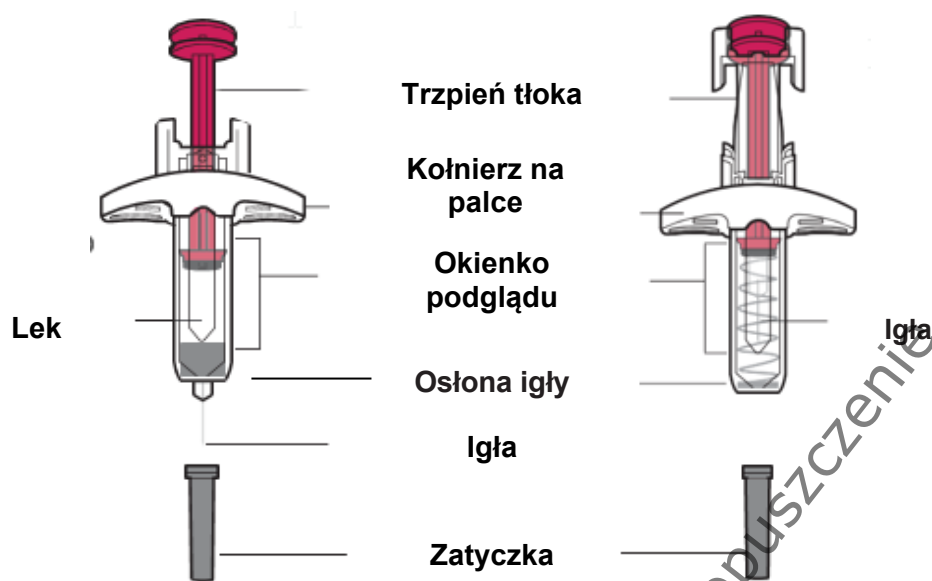
Przechowywanie leku Qoyvolma

- **Ampulkostrzykawkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.** Ampulkostrzykawka zawiera drobne części.
- Przechowywać ampulkostrzykawkę w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C. **Nie** zamrażać.
- Przechowywać ten lek zamknięty w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby pojedyncze ampulkostrzykawki leku Qoyvolma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalny pojedynczy okres nieprzekraczający 31 dni, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampulkostrzykawki z lodówki w miejscu przewidzianym do tego celu na opakowaniu zewnętrznym.
- W dowolnym momencie przed końcem okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce jeden raz i przechowywać w niej do upływu terminu ważności.
- **Nie** wstrząsać ampulkostrzykawkę z lekiem Qoyvolma. Energiczne wstrząsanie może doprowadzić do zniszczenia leku.
- **Nie** stosować tego leku, jeśli był energicznie wstrząsany.
- **Nie** używać ampulkostrzykawki, jeśli upadła na podłoże.

Elementy ampulkostrzykawki (patrz rys. A)

Przed użyciem

Po użyciu



Rysunek A

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Przygotowywanie do wstrzyknięcia



Rysunek B

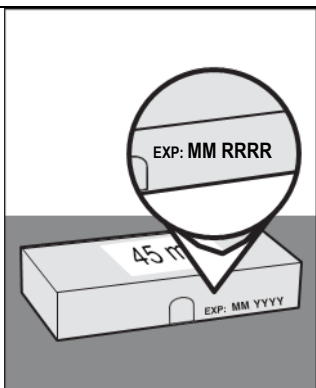
1. Zgromadzić materiały potrzebne do wstrzyknięcia

- Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak blat stołu lub szafki, w dobrze oświetlonym miejscu.
- Wyjąć z lodówki pudełko(-a) z ampułkostrzykawką(-ami) potrzebne do podania dawki przepisanej przez lekarza.
- Upewnić się, że przygotowane są następujące materiały (patrz rys. B):

- Pudełko zawierające ampułkostrzykawkę

Niedolączone do opakowania:

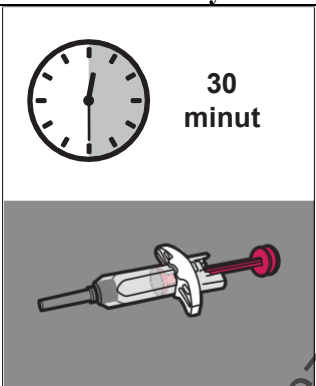
- Wacik lub gazik
- Plaster z opatrunkiem
- Pojemnik na ostre odpady medyczne
- Chusteczka z alkoholem



Rysunek C

2. Sprawdzić termin ważności podany na pudełku (patrz rys. C).

- Nie stosować leku, jeśli termin ważności już upłynął. Jeśli upłynął termin ważności, należy zwrócić całe opakowanie do apteki.

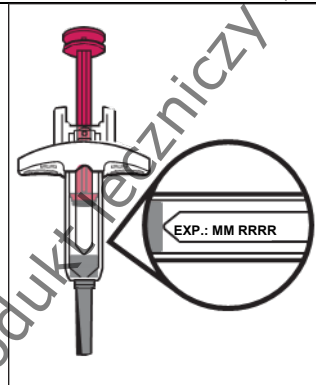


Rysunek D

3. Odczekać 30 minut.

- Otworzyć pudełko. Trzymając ampułkostrzykawkę za korpus, wyjąć ją z pudełka.
- Pozostawić ampułkostrzykawkę poza pudełkiem na około 30 minut w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C), aby umożliwić jej ogrzanie (patrz rys. D).

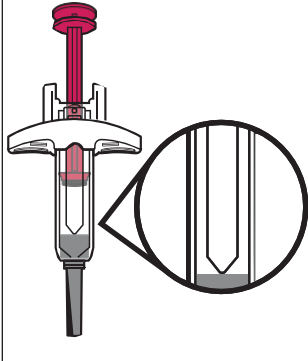
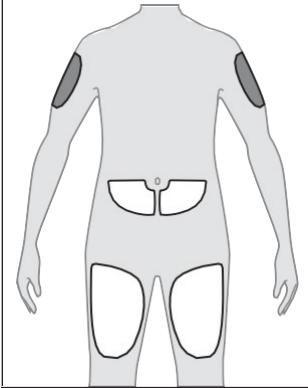
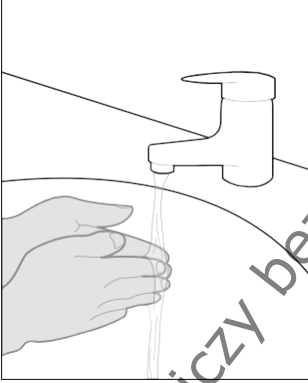
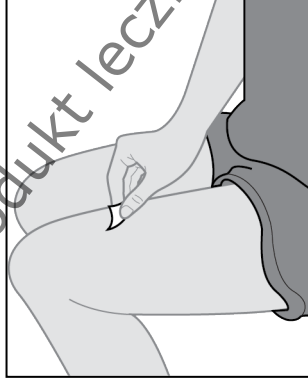
- Umożliwi to doprowadzenie płynu do temperatury komfortowej do wstrzyknięcia (temperatury pokojowej).
- Nie ogrzewać ampułkostrzykawki przy użyciu źródeł ciepła, takich jak gorąca woda czy kuchenka mikrofalowa.
- Nie trzymać ampułkostrzykawki za trzpień tłoka ani za zatyczkę.
- Nie ciągnąć w tył trzpienia tłoka w żadnym momencie.



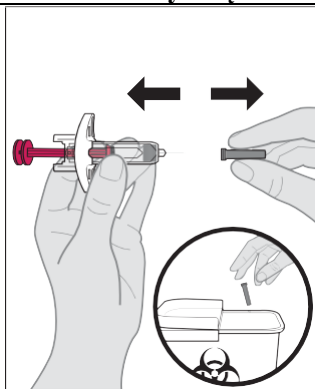
Rysunek E

4. Skontrolować ampułkostrzykawkę.

- Obejrzieć ampułkostrzykawkę i upewnić się, że zawiera właściwy lek (Qoyvolma) i dawkę.
- Sprawdzić ampułkostrzykawkę(-i) i upewnić się, że liczba ampułkostrzykawek i ich dawka są prawidłowe:
 - Jeśli przepisana dawka to 45 mg, należy użyć jednej ampułkostrzykawki zawierającej 45 mg leku Qoyvolma.
 - Jeśli przepisana dawka to 90mg, należy użyć dwóch ampułkostrzykawek zawierających po 45 mg leku Qoyvolma i podać sobie dwa wstrzyknięcia. Wybrać dwa różne miejsca na te wstrzyknięcia (na przykład jedno wstrzyknięcie w prawe udo, a drugie w lewe udo) i podać wstrzyknięcia jedno po drugim.
- Obejrzieć ampułkostrzykawkę i upewnić się, że nie jest pęknięta ani uszkodzona.
- Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampułkostrzykawki (patrz rys. E).

	• Nie stosować leku, jeśli termin ważności już upłynął. • Nie wstrząsać ampułkostrzykawką. 5. Skontrolować lek. a. Obejrzeć lek i upewnić się, że roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego oraz bezbarwny do bledożółtego (patrz rys. F). • Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli roztwór zmienił barwę lub jest mętny. • W roztworze mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to całkowicie normalne.
■ = TYLKO opiekun □ = Wstrzyknięcie przez pacjenta lub opiekuna 	6. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia (patrz rys. G). a. Lek można wstrzykiwać w: - Górną przednią część ud. - Dolną część brzucha z wyjątkiem obszaru w promieniu 5 cm od pępka. - Zewnętrzną powierzchnię ramienia (tylko wstrzyknięcia wykonywane przez opiekuna pacjenta). • Nie wstrzykiwać leku w zaplamioną skórę, blizny, siniaki ani w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona, twarda ani w miejsca, gdzie widoczne są pęknięcia skóry. W miarę możliwości nie wstrzykiwać leku w obszary skóry ze zmianami łuszczykowymi. • Nie wstrzykiwać przez ubranie. b. Wybrać nowe miejsce do każdego nowego wstrzyknięcia, oddalone o co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.
	7. Umyć ręce. a. Umyć ręce mydłem i wodą i osuszyć je dokładnie (patrz rysunek H).
	8. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia. a. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia chusteczką nasączoną alkoholem, wykonując okrężne ruchy (patrz rys. I). b. Przed wstrzyknięciem odczekać aż skóra wyschnie. • Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani nie dotykać go przed podaniem wstrzyknięcia.

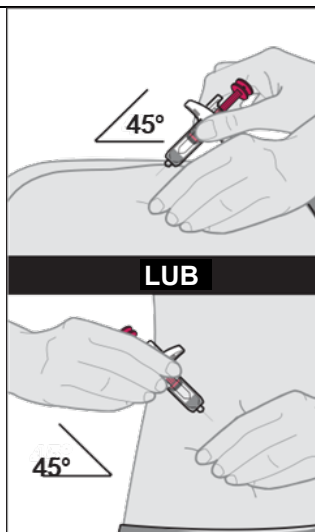
Podanie wstrzyknięcia.



Rysunek J

9. Zdjąć zatyczkę.

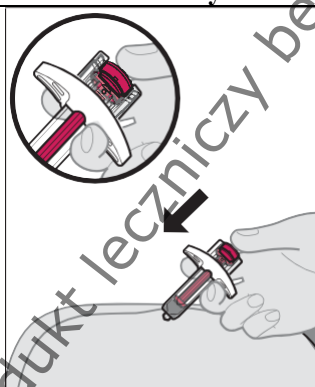
- Zdjąć zatyczkę osłaniającą igłę bezpośrednio przed wstrzyknięciem leku Qoyvolma, trzymając korpus ampułkostrzykawki jedną ręką, pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym (patrz **rys. J**).
 - **Nie** trzymać za trzpień tłoka podczas zdejmowania zatyczki z igły.
 - Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza w ampułkostrzykawce lub kilka kropelek płynu na końcówce igły. Jest to całkowicie normalne.
- Natychmiast wyrzucić zatyczkę do pojemnika na ostre odpady medyczne (patrz **krok 14** i **rys. J**).
 - **Nie** używać ampułkostrzykawki, która upadła bez zatyczki założonej na igłę. Jeśli do tego dojdzie, należy skontaktować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.
 - Wstrzyknąć dawkę leku bezpośrednio po zdjęciu zatyczki z igły.
 - **Nie** nakładać ponownie zatyczki na igłę ampułkostrzykawki.
 - **Nie** dotykać igły. Może to doprowadzić do urazu (zakłucia) igłą.



Rysunek K

10. Zbliżyć ampułkostrzykawkę do miejsca wstrzyknięcia.

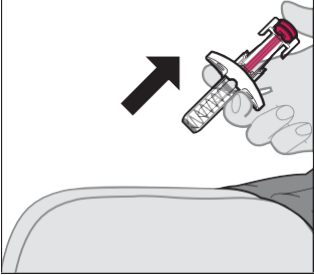
- Uchwycić korpus ampułkostrzykawki pomiędzy kciuk i palec wskazujący jednej dłoni.
- Przy użyciu drugiej dłoni ucisnąć delikatnie oczyszczony obszar skóry, tworząc fałd pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym. **Nie** ścisnąć skóry zbyt mocno.
Uwaga: Ścisnięcie i utworzenie fałdu skóry jest ważne, bo pozwala upewnić się, że lek zostanie wstrzyknięty pod skórę (w warstwę tłuszczu), ale nie głębiej (w mięsień).
- Szybkim i zdecydowanym ruchem włożyć całą długość igły w utworzony fałd skóry pod kątem 45 stopni (patrz **rys. K**).
 - **W żadnym momencie nie odciągać trzpienia tłoka.**



Rysunek L

11. Wykonać wstrzyknięcie.

- Po włożeniu igły zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Powoli wepchnąć **do końca** trzpień tłoka, aż cała dawka leku zostanie wstrzyknięta, a ampułkostrzykawka zostanie opróżniona (patrz **rys. L**).
 - **Nie** zmieniać położenia ampułkostrzykawki po rozpoczęciu wstrzykiwania.
 - Jeśli trzpień tłoka nie zostanie wciśnięty do końca, osłona igły nie wysunie się, żeby zakryć igłę po jej wyciągnięciu ze skóry.



12. Usunąć ampułkostrzykawkę z miejsca wstrzyknięcia.

a. Po opróżnieniu ampułkostrzykawki, w miarę wyciągania igły ze skóry, powoli unieść kciuk z trzpienia tłoka, co pozwoli na wysunięcie i całkowite zakrycie igły przez osłonę igły (patrz rys. M).

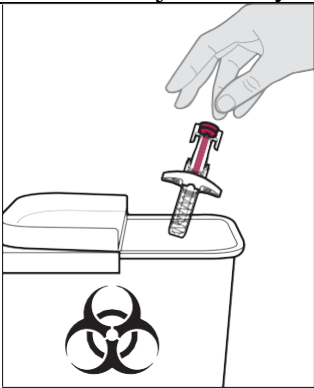
- Jeśli igła nie zostanie osłonięta, należy zachować ostrożność usuwając ampułkostrzykawkę (patrz **krok 14 Usuwanie leku Qoyvolma**).
- **Nie** używać ponownie ampułkostrzykawki.
- **Nie** masować miejsca wstrzyknięcia.

Rysunek M

Po wstrzyknięciu

13. Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia.

a. W razie wystąpienia krwawienia należy delikatnie docisnąć (nie masować) wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia i w razie potrzeby przykleić plaster z opatrunkiem.



14. Usuwanie leku Qoyvolma.

a. Bezpośrednio po użyciu wyrzucić użytą ampułkostrzykawkę do pojemnika na ostre odpady medyczne (patrz rys. N).

b. Nie usuwać (wyrzucać) ampułkostrzykawki do pojemnika na odpady domowe.

- W razie braku odpowiedniego pojemnika na ostre odpady medyczne można użyć zamykanego i odpornego na przebicie pojemnika dostępnego w gospodarstwie domowym.
- Ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta i innych osób nigdy nie wolno ponownie używać zużytych strzykawek ani igieł. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Rysunek N

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek. Jeśli lek Qoyvolma będzie podawany dziecku rodzic lub opiekun powinien uważnie zapoznać się z tymi informacjami.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma
3. Jak stosować lek Qoyvolma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Qoyvolma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Qoyvolma należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczyca plackowata u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Łuszczyca plackowata

Łuszczyca plackowata jest chorobą skóry powodującą stan zapalny skóry i paznokci. Lek Qoyvolma zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Qoyvolma jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Lek Qoyvolma jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, które nie mogą stosować fototerapii lub innych leków działających ogólnoustrojowo, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, zwykle związana z łuszczycą. Pacjenci z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów są wcześniej leczeni innymi lekami. Dopiero gdy odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek Qoyvolma w celu:

- zmniejszenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej
- spowolnienia postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma

Kiedy nie stosować leku Qoyvolma

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Qoyvolma.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem każdego leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Qoyvolma może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Qoyvolma. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na ustekinumab.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien

- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Qoyvolma, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub następują zmiany** istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze
- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z ustekinumabem nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego
- **jeśli pacjent leczy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na ten rodzaj terapii
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Qoyvolma należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczень skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Qoyvolma dzieciom z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat, dzieciom i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg z chorobą Crohna lub dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Qoyvolma a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Qoyvolma nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek)
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Qoyvolma, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie ustekinumabu w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Qoyvolma u kobiet w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Qoyvolma oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Qoyvolma.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Qoyvolma w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Qoyvolma. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Qoyvolma nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Qoyvolma zawiera polisorbát 80

Lek Qoyvolma zawiera 0,04 mg polisorbátu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, na które stosuje się lek Qoyvolma.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Qoyvolma należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Qoyvolma jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

Łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku Qoyvolma wynosi 45 mg. Pacjenci o masie ciała większej niż 100 kilogramów (kg) mogą rozpocząć leczenie od dawki 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni. Kolejne dawki są zwykle takie same jak dawka początkowa.

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Pierwsza dawka leku Qoyvolma, wynosząca około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego w kroplówce do ramienia (dożylną infuzję). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne), a następnie co 12 tygodni podskórnie.
- U niektórych pacjentów, po pierwszej podskórnej dawce 90 mg, lek Qoyvolma może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat

Łuszczycza

- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku Qoyvolma, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Dostępna jest fiołka o mocy 45 mg, jeśli pacjent powinien otrzymać dawkę mniejszą niż 45 mg.
- Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 0,75 mg na kg masy ciała.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku Qoyvolma wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywał co 12 tygodni.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Choroba Crohna

- Podczas leczenia, pierwsza dawka leku Qoyvolma, około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego, w kroplówce do ramienia (infuzji dożylniej). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne).
- U niektórych pacjentów, po pierwszej wstrzykniętej podskórnie dawce 90 mg, lek Qoyvolma może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Jak należy podawać lek Qoyvolma

- Lek Qoyvolma jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Qoyvolma może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Qoyvolma. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Qoyvolma.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Qoyvolma, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Qoyvolma

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Qoyvolma, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Qoyvolma

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Qoyvolma.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Lek Qoyvolma może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Qoyvolma. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, półpasiec, lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o

niestosowaniu leku Qoyvolma do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórnymi. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczycy krostkowa)
- złuszczenie skóry
- trądzik.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczające zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczycy erythrodermalnej)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń)

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczén skóry lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Qoyvolma

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby, poszczególne ampułkostrzykawki leku Qoyvolma można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 25°C, maksymalnie przez jeden okres do 31 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia ampułkostrzykawki z lodówki. W dowolnym momencie przed upływem tego 31-dniowego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce i przechowywać tam do upływu terminu ważności. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie użyta w ciągu 31 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Ampułkostrzykawek z lekiem Qoyvolma nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.

Lek Qoyvolma jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się w strzykawkach należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Qoyvolma

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbát 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie

Lek Qoyvolma jest przezroczystym do nieznacznie opalizującego (o perłowym połysku), bezbarwnym do białozółtego roztworem do wstrzykiwań. Roztwór może zawierać niewielką ilość małych, półprzezroczystych lub białych cząsteczek białek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml. Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Niemcy

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Instrukcje dotyczące podawania leku

Na początku leczenia lekarz pomoże pacjentowi w wykonaniu pierwszego wstrzyknięcia. Jednakże lekarz może zdecydować razem z pacjentem, że pacjent może sobie wstrzykiwać Qoyvolma samodzielnie. W takiej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony w wykonywaniu wstrzyknięć leku Qoyvolma. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących samodzielnego podawania wstrzyknięcia należy porozmawiać z lekarzem.

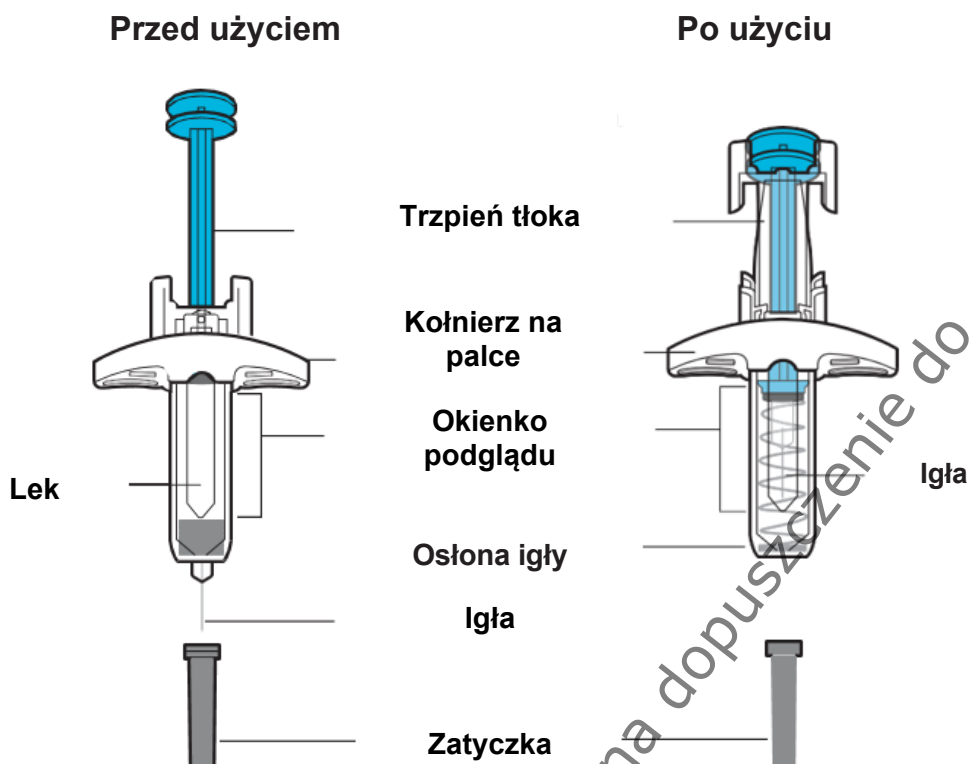
Istotne informacje

- **Nie** otwierać zamkniętego pudełka, dopóki wszystko nie będzie gotowe do użycia ampulkostrzykawki.
- **Nie** zdejmować zatyczki do momentu wstrzyknięcia.
- **Nie** mieszać leku Qoyvolma z innymi płynami do wstrzykiwań.
- Ampulkostrzykawki nie można użyć ponownie. Bezpośrednio po użyciu usunąć ampulkostrzykawkę do pojemnika na ostre odpady (patrz **Krok 14. Usuwanie leku Qoyvolma**).

Przechowywanie leku Qoyvolma

- **Ampulkostrzykawkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.** Ampulkostrzykawka zawiera drobne części.
- Przechowywać ampulkostrzykawkę w lodówce, w temperaturze 2°C do 8°C. **Nie** zamrażać.
- Przechowywać ten lek zamknięty w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby pojedyncze ampulkostrzykawki leku Qoyvolma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalny pojedynczy okres nieprzekraczający 31 dni, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampulkostrzykawki z lodówki w miejscu przewidzianym do tego celu na opakowaniu zewnętrznym.
- W dowolnym momencie przed końcem okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce jeden raz i przechowywać w niej do upływu terminu ważności.
- **Nie** wstrząsać ampulkostrzykawkę z lekiem Qoyvolma. Energiczne wstrząsanie może doprowadzić do zniszczenia leku.
- **Nie** stosować tego leku, jeśli był energicznie wstrząsany.
- **Nie** używać ampulkostrzykawki, jeśli upadła na podłoże.

Elementy ampulkostrzykawki (patrz rys. A)



Rysunek A

Przygotowywanie do wstrzyknięcia



Rysunek B

1. **Zgromadzić materiały potrzebne do wstrzyknięcia**
 - a. Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak blat stołu lub szafki, w dobrze oświetlonym miejscu.
 - b. Wyjąć z lodówki pudełko(-a) z ampułkostrzykawką(-ami) potrzebne do podania dawki przepisanej przez lekarza.
 - c. Upewnić się, że przygotowane są następujące materiały (patrz rys. B):

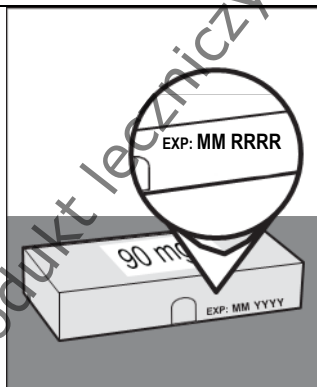
- Pudełko zawierające ampułkostrzykawkę

Niedołączyć do opakowania:

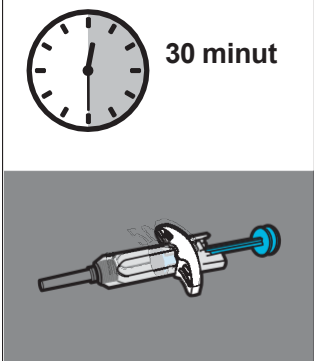
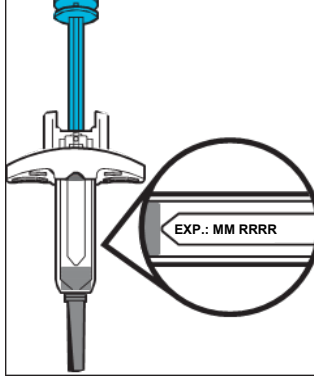
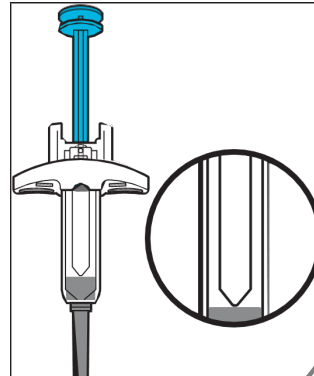
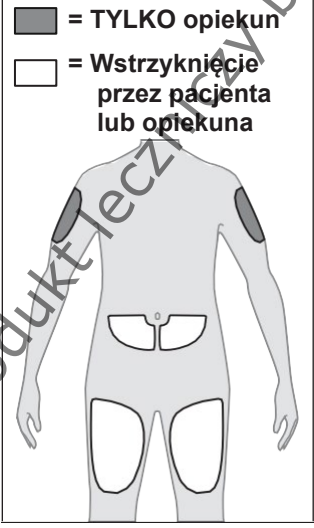
- Wacik lub gazik
- Plaster z opatrunkiem
- Pojemnik na ostre odpady medyczne
- Chusteczka z alkoholem

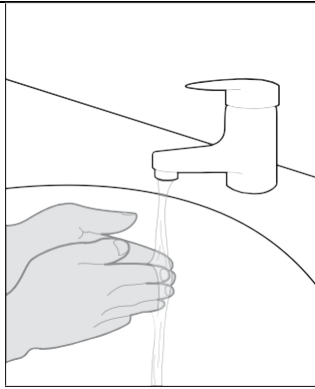
2. **Sprawdzić termin ważności podany na pudełku (patrz rys. C).**

- Nie stosować leku, jeśli termin ważności już upłynął. Jeśli upłynął termin ważności, należy zwrócić całe opakowanie do apteki.



Rysunek C

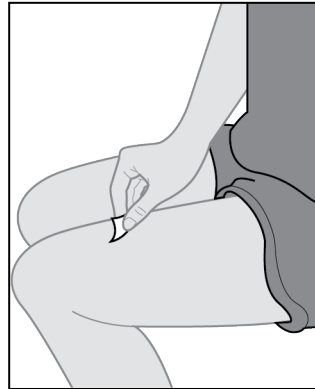
	3. Odczekać 30 minut. a. Otworzyć pudełko. Trzymając ampułkostrzykawkę za korpus, wyjąć ją z pudełka. b. Pozostawić ampułkostrzykawkę poza pudełkiem na około 30 minut w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C), aby umożliwić jej ogrzanie (patrz rys. D). • Umożliwi to doprowadzenie płynu do temperatury komfortowej do wstrzyknięcia (temperatury pokojowej). • Nie ogrzewać ampułkostrzykawki perzy użyciu źródeł ciepła, takich jak gorąca woda czy kuchenka mikrofalowa. • Nie trzymać ampułkostrzykawki za trzpień tłoka ani za zatyczkę. • W żadnym momencie nie odciągać trzpienia tłoka.
	4. Skontrolować ampułkostrzykawkę. a. Obejrzieć ampułkostrzykawkę i upewnić się, że zawiera właściwy lek (Qoyvolma) i dawkę. b. Sprawdzić ampułkostrzykawkę(-i) i upewnić się, że liczba ampułkostrzykawek i ich dawka są prawidłowe: • Jeśli przepisana dawka to 90 mg, należy użyć jednej ampułkostrzykawki zawierającej 90 mg leku Qoyvolma. c. Obejrzieć ampułkostrzykawkę i upewnić się, że nie jest pęknięta ani uszkodzona. d. Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampułkostrzykawki (patrz rys. E). • Nie stosować leku, jeśli termin ważności już upłynął. • Nie wstrząsać ampułkostrzykawką.
	5. Skontrolować lek. a. Obejrzieć lek i upewnić się, że roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego oraz bezbarwny do białozółtego (patrz rys. F). • Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli roztwór zmienił barwę lub jest mętny. • W roztworze mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to całkowicie normalne.
	6. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia (patrz rys. G). a. Lek można wstrzykiwać w: - Górną przednią część ud. - Dolną część brzucha z wyjątkiem obszaru w promieniu 5 cm od pępka. - Zewnętrzną powierzchnię ramienia (tylko wstrzyknięcia wykonywane przez opiekuna pacjenta). • Nie wstrzykiwać leku w znamiona skórne, blizny, siniaki ani w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona, twarda ani w miejsca, gdzie widoczne są pęknięcia skóry. W miarę możliwości nie wstrzykiwać leku w obszary skóry ze zmianami łuszczycowymi. • Nie wstrzykiwać przez ubranie. b. Wybrać nowe miejsce do każdego nowego wstrzyknięcia, oddalone o co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.



Rysunek H

7. Umyć ręce.

- a. Umyć ręce mydłem i wodą i osuszyć je dokładnie (patrz rysunek H).

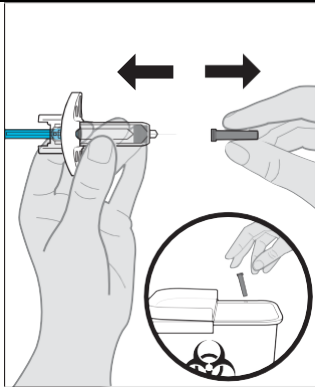


Rysunek I

8. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.

- a. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia chusteczką nasączoną alkoholem, wykonując okrężne ruchy (patrz rys. I).
- b. Przed wstrzyknięciem odczekać aż skóra wyschnie.
 - **Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani nie dotykać go przed podaniem wstrzyknięcia.**

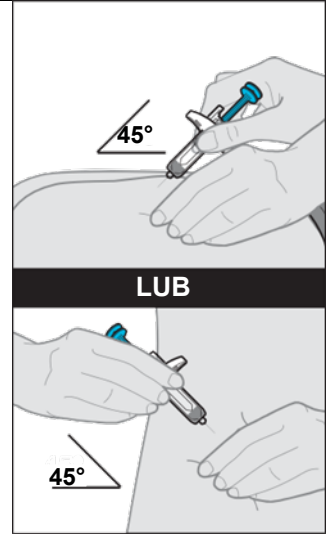
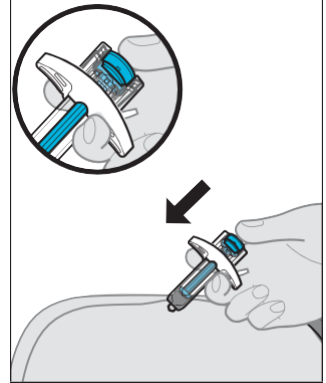
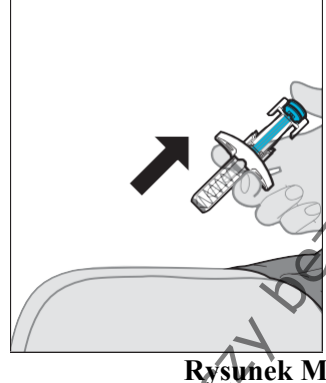
Podanie wstrzyknięcia.



Rysunek J

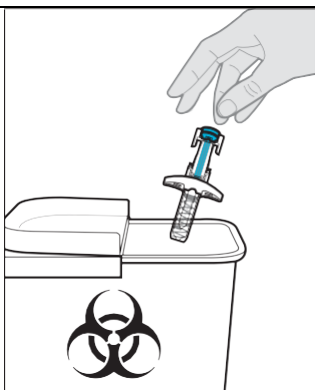
9. Zdjąć zatyczkę.

- a. Zdjąć zatyczkę osłaniającą igłę bezpośrednio przed wstrzyknięciem leku Qoyvolma trzymając korpus ampułkostrzykawki jedną ręką, pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym (patrz rys. J).
 - **Nie trzymać za trzpień tłoka podczas zdejmowania zatyczki z igły.**
 - Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza w ampułkostrzykawce lub kilka kropelek płynu na końcówce igły. Jest to całkowicie normalne.
- b. Natychmiast usunąć zatyczkę do pojemnika na ostre odpady (patrz krok 14 i rys. J).
 - **Nie używać ampułkostrzykawki, która upadła bez zatyczki założonej na igłę. Jeśli do tego dojdzie, należy skontaktować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.**
 - Wstrzyknąć dawkę leku bezpośrednio po zdjęciu zatyczki z igły.
 - **Nie nakładać ponownie zatyczki na igłę ampułkostrzykawki.**
 - **Nie dotykać igły. Może to doprowadzić do urazu (zakłucia) igłą.**

	10. Zbliżyć ampułkostrzykawkę do miejsca wstrzyknięcia. - Uchwycić korpus ampułkostrzykawkę pomiędzy kciuk i palec wskazujący jednej dłoni. - Przy użyciu drugiej dłoni ucisnąć delikatnie oczyszczony obszar skóry, tworząc fałd pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym Nie ścisnąć skóry mocno. <i>Uwaga:</i> Ściśnięcie i utworzenie fałdu skóry jest ważne, bo pozwala upewnić się, że lek zostanie wstrzyknięty pod skórę (w warstwę tłuszczu), ale nie głębiej (w mięsień). - Szybkim i zdecydowanym ruchem włożyć całą długość igły w utworzony fałd skóry pod kątem 45 stopni (patrz rys. K). • Nie ciągnąć w tył trzpienia tłoka w żadnym momencie.
Rysunek K 	11. Wykonać wstrzyknięcie. - Po włożeniu igły zwolnić ucisk fałdu skóry. - Powoli wepchnąć do końca trzpień tłoka, aż cała dawka leku zostanie wstrzyknięta, a ampułkostrzykawkę zostanie opróżniona (patrz rys. L). • Nie zmieniać położenia ampułkostrzykawkę po rozpoczęciu wstrzykiwania. • Jeśli trzpień tłoka nie zostanie wciśnięty do końca, osłona igły nie wysunie się, żeby zakryć igłę po jej wyciągnięciu ze skóry.
Rysunek L 	12. Usunąć ampułkostrzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Po opróżnieniu ampułkostrzykawkę, w miarę wyciągania igły ze skóry, powoli unieść kciuk z trzpienia tłoka, co pozwoli na wysunięcie i całkowicie zakrycie igły przez osłonę igły (patrz rys. M). • Jeśli igła nie zostanie osłonięta, należy zachować ostrożność usuwając ampułkostrzykawkę (patrz krok 14 Usuwanie leku Qoyvolma). • Nie używać ponownie ampułkostrzykawkę. • Nie masować miejsca wstrzyknięcia.

Po wstrzyknięciu

13. Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia. W razie wystąpienia krwawienia, należy delikatnie docisnąć (nie masować) wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia i w razie potrzeby przykleić plaster z opatrunkiem.
--



Rysunek N

14. Usuwanie leku Qoyvolma.

- a. Bezpośrednio po użyciu usunąć zużytą ampułkostrzykawkę do pojemnika na ostre odpady (patrz rys. N).
- b. Nie usuwać (wyrzucać) ampułkostrzykawki do pojemnika na odpady domowe.
 - W razie braku odpowiedniego pojemnika na ostre odpady można użyć zamykanego i odpornego na przebicie pojemnika dostępnego w gospodarstwie domowym.
 - Ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta i innych osób nie wolno nigdy ponownie używać zużytych strzykawek ani igieł. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
 - Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Qoyvolma, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma
3. Jak stosować lek Qoyvolma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Qoyvolma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Qoyvolma należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma podawany za pomocą wstrzykiwacza jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczyca plackowatej u dorosłych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Łuszczyca plackowata

Łuszczyca plackowata jest chorobą skóry powodującą stan zapalny skóry i paznokci. Lek Qoyvolma zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Qoyvolma podawany za pomocą wstrzykiwacza jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, zwykle związana z łuszczycą. Pacjenci z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów są wcześniej leczeni innymi lekami. Dopiero gdy odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek Qoyvolma w celu:

- zmniejszenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej
- spowolnienia postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma

Kiedy nie stosować leku Qoyvolma

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Qoyvolma.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem każdego leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Qoyvolma może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Qoyvolma. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na ustekinumab.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Qoyvolma, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub następują zmiany istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze**

- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z ustekinumabem nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego
- **jeśli pacjent leczyc lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na ten rodzaj terapii
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Qoyvolma należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczn skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Qoyvolma we wstrzykiwaczu dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycą lub chorobą Crohna, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej. U dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz młodzieży z łuszczycą należy stosować lek w ampułkostrzykawce lub fiolce. U dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna należy stosować roztwór do infuzji, ampułkostrzykawkę lub fiolkę.

Nie zaleca się podawania leku Qoyvolma dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ani dzieciom z chorobą Crohna o masie ciała poniżej 40 kg, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Qoyvolma a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Qoyvolma nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek)
- jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Qoyvolma, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie ustekinumabu w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Qoyvolma u kobiet w ciąży.

- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Qoyvolma oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Qoyvolma.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Qoyvolma w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Qoyvolma. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Qoyvolma nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Qoyvolma zawiera polisorbat 80

Lek Qoyvolma zawiera 0,02 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób, na które stosuje się lek Qoyvolma.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Qoyvolma należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Qoyvolma jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

Łuszczyca lub łuszczykowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku Qoyvolma wynosi 45 mg. Pacjenci o masie ciała większej niż 100 kilogramów (kg) mogą rozpocząć leczenie od dawki 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni. Kolejne dawki są zwykle takie same jak dawka początkowa.

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Podczas leczenia, pierwsza dawka leku Qoyvolma, około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego, w kroplówce do ramienia (infuzji dożylniej). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne). U niektórych pacjentów, po pierwszej wstrzykniętej podskórnie dawce 90 mg, lek Qoyvolma może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Jak należy podawać lek Qoyvolma

- Lek Qoyvolma jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Qoyvolma może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Qoyvolma. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Qoyvolma.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Qoyvolma, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Qoyvolma

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Qoyvolma, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Qoyvolma

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Qoyvolma.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Lek Qoyvolma może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Qoyvolma. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, półpasiec, lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Qoyvolma do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczyca krostkowa)
- złuszczenie skóry
- trądzik.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczające zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczyca erytrodermalna)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczeń skórny lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Qoyvolma

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby pojedyncze wstrzykiwacze leku Qoyvolma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalny pojedynczy okres nieprzekraczający 31 dni, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwaczy z lodówki w miejscu przewidzianym do tego celu na opakowaniu zewnętrznym. W dowolnym momencie przed upływem tego 31-dniowego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce i przechowywać tam do upływu terminu ważności. Wyrzucić wstrzykiwacz, jeśli nie zostanie użyty w ciągu 31 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Wstrzykiwacze z lekiem Qoyvolma nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.

Lek Qoyvolma jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Qoyvolma

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie

Lek Qoyvolma jest przezroczystym do nieznacznie opalizującego (o perłowym połysku), bezbarwnym do białego roztworem do wstrzykiwań. Roztwór może zawierać niewielką ilość małych, półprzezroczystych lub białych cząsteczek białek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanym wstrzykiwaczu o pojemności 1 ml. Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Niemcy

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 20939800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tāl.: +36 1 231 0493

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcje dotyczące podawania leku

Na początku leczenia lekarz pomoże pacjentowi w wykonaniu pierwszego wstrzyknięcia. Jednakże lekarz może zdecydować razem z pacjentem, że pacjent może sobie wstrzykiwać Qoyvolma samodzielnie. W takiej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony w wykonywaniu wstrzyknięć leku Qoyvolma. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących samodzielnego podawania wstrzyknięcia należy porozmawiać z lekarzem.

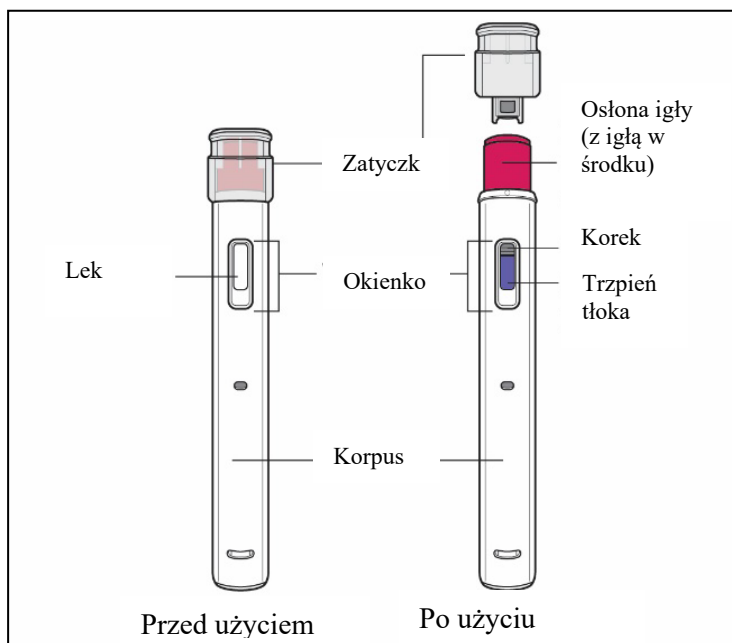
Istotne informacje

- Wstrzykiwacz należy używać **tylko wtedy**, gdy lekarz przeszkoli pacjenta w zakresie prawidłowego przygotowania i wykonywania wstrzyknięć. **Nie wolno próbować samodzielnie wykonywać wstrzyknięć, dopóki pacjent nie zostanie przeszkolony przez lekarza.**
- **Nie używać ponownie wstrzykiwacza.**
- **Nie** otwierać zamkniętego pudełka, dopóki wszystko nie będzie gotowe do użycia wstrzykiwacza.
- **Nie** zdejmować zatyczki do momentu wstrzyknięcia.
- **Nie** mieszać leku Qoyvolma z innymi płynami do wstrzykiwań.
- **Nie** stosować, jeśli napełniony wstrzykiwacz jest pęknięty lub uszkodzony.
- **Nie** stosować leku, jeśli upłynął jego termin ważności.
- **Nie** udostępniać nikomu wstrzykiwacza.
- Wstrzykiwacza nie można użyć ponownie. Bezpośrednio po użyciu usunąć wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady medyczne (patrz **Krok 15. Usuwanie wstrzykiwacza**).

Przechowywanie wstrzykiwacza

- **Wstrzykiwacz należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.** Ten produkt zawiera drobne części.
- Wstrzykiwacz należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- **Nie** zamrażać wstrzykiwacza.
- W razie potrzeby pojedyncze wstrzykiwacze leku Qoyvolma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalny pojedynczy okres nieprzekraczający 31 dni, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwaczy z lodówki w miejscu przewidzianym do tego celu na opakowaniu zewnętrznym.
- W dowolnym momencie przed końcem okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce **jeden raz** i przechowywać w niej do upływu pierwotnego terminu ważności.
- Lek należy przechowywać szczelnie zamknięty w opakowaniu, aby chronić go przed światłem.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli był on wystawiony na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczy z lekiem Qoyvolma. Energiczne wstrząsanie może doprowadzić do zniszczenia leku.
- **Nie** stosować tego leku, jeśli był wstrząsany.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli upadł na twarde podłoże.
- Wstrzykiwacz należy zawsze przechowywać w suchym miejscu.

Elementy wstrzykiwacza z lekiem Qoyvolma (patrz rysunek A)



Rysunek A

Przygotowanie do wstrzyknięcia

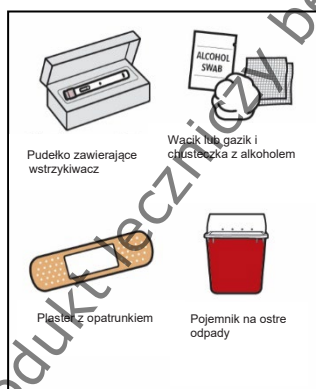
1. Zgromadzić materiały potrzebne do wstrzyknięcia.

- Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak blat stołu lub szafki, w dobrze oświetlonym miejscu.
- Wyjąć z lodówki pudełko(-a) ze wstrzykiwaczem.
 - W zależności od dawki przepisanej pacjentowi przez lekarza może być konieczne przygotowanie jednego lub więcej wstrzykiwaczy i wstrzyknięcie ich zawartości.
- Upewnić się, że przygotowane są następujące materiały (patrz **rysunek B**):

- Pudełko zawierające wstrzykiwacz

Niedolączone do opakowania:

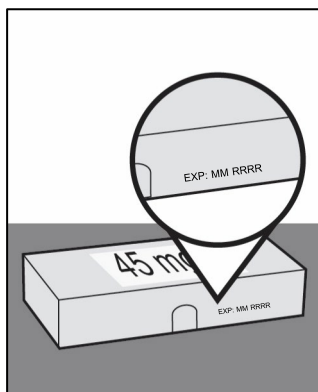
- Wacik lub gazik
- Wacik nasączony alkoholem
- Plaster z opatrunkiem
- Pojemnik na ostre odpady medyczne



Rysunek B

2. Sprawdzić termin ważności podany na pudełku (patrz rysunek C).

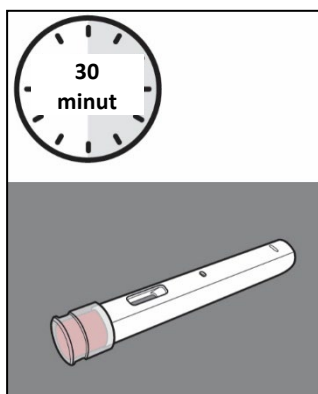
- Nie** stosować leku, jeśli termin ważności już upłynął. Jeśli upłynął termin ważności, należy zwrócić całe opakowanie do apteki.



Rysunek C

3. Odczekać 30 minut.

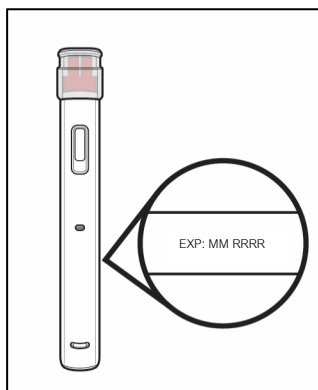
- a. Otworzyć pudełko i wyjąć wstrzykiwacz.
- b. Pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) na około 30 minut, aby umożliwić jego ogrzanie (patrz **rysunek D**).
 - Umożliwi to doprowadzenie płynu do temperatury komfortowej do wstrzyknięcia (temperatury pokojowej).
 - **Nie** ogrzewać wstrzykiwacza przy użyciu źródeł ciepła, takich jak gorąca woda czy kuchenka mikrofalowa



Rysunek D

4. Skontrolować wstrzykiwacz.

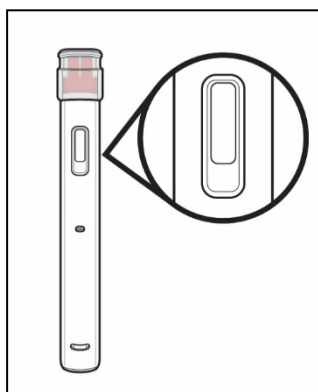
- a. Obejrzeć wstrzykiwacz i upewnić się, że zawiera właściwy lek (Qoyvolma) i dawkę.
- b. Sprawdzić wstrzykiwacz(e) i upewnić się, że ich liczba jest prawidłowa:
 - jeśli przepisana dawka to 45 mg, należy użyć jednego wstrzykiwacza zawierającego 45 mg leku Qoyvolma.
 - **jeśli przepisana dawka to 90 mg, należy użyć dwóch wstrzykiwaczy zawierających po 45 mg leku Qoyvolma i podać sobie dwa wstrzyknięcia.** Wybrać dwa różne miejsca na te wstrzyknięcia (na przykład jedno wstrzyknięcie w prawe udo, a drugie w lewe udo) i podać wstrzyknięcia jedno po drugim.
- c. Obejrzeć wstrzykiwacz i upewnić się, że nie jest pęknięty ani uszkodzony.
- d. Sprawdzić termin ważności na etykiecie wstrzykiwacza (patrz **rysunek E**).
 - **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem.
 - **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli:
 - został upuszczony na twardą powierzchnię;
 - jest pęknięty lub uszkodzony;
 - upłynął termin ważności leku.



Rysunek E

5. Skontrolować lek.

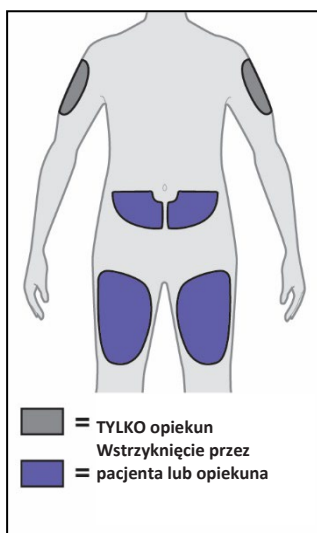
- a. Obejrzyć lek i upewnić się, że roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do bladożółtego (patrz **rysunek F**).
 - **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub pojawiły się w nim duże cząsteczki.
 - W roztworze mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to całkowicie normalne.



Rysunek F

6. Wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz rysunek G).

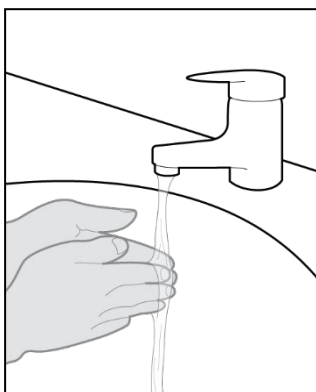
- a. Lek można wstrzykiwać w:
 - górną przednią część ud.
 - dolną część brzucha z wyjątkiem obszaru w promieniu 5 cm od pępka.
 - zewnętrzną powierzchnię ramienia (tylko wstrzyknięcia wykonywane przez opiekuna pacjenta).
- **Nie** wstrzykiwać leku w znamiona skórne, blizny, siniaki ani w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona, twarda ani w miejsca, gdzie widoczne są pęknięcia skóry. W miarę możliwości **nie** wstrzykiwać leku w obszary skóry ze zmianami łuszczycowymi.
- **Nie** wstrzykiwać przez ubranie.
- b. Wybrać nowe miejsce do każdego nowego wstrzyknięcia, oddalone o co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.



Rysunek G

7. Umyć ręce.

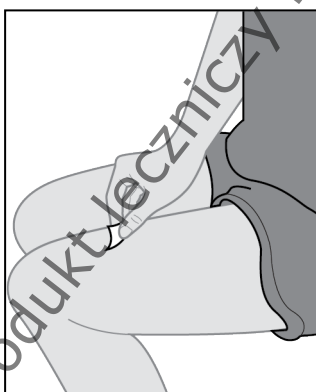
- a. Umyć ręce mydłem i wodą i osuszyć je dokładnie (patrz **rysunek H**).



Rysunek H

8. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.

- c. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem, wykonując okrężne ruchy (patrz **rysunek I**).
- d. Przed wstrzyknięciem odczekać aż skóra wyschnie.
 - Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani nie dotykać go przed podaniem wstrzyknięcia.

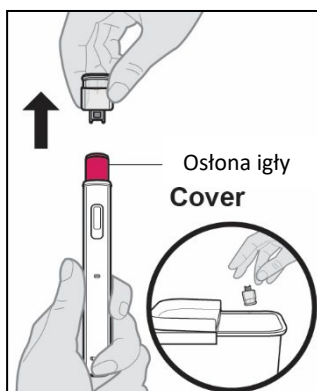


Rysunek I

Podanie wstrzyknięcia

9. Zdjąć zatyczkę.

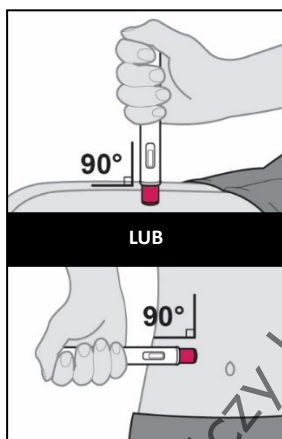
- a. Trzymać korpus wstrzykiwacza jedną ręką z zatyczką na górze. Ostrożnie zdjąć zatyczkę drugą ręką (patrz **rysunek J**).
 - **Nie** zdejmować zatyczki do czasu przygotowania do wstrzyknięcia.
 - Na końcówce igły może pojawić się kilka kropelek leku. Jest to całkowicie normalne.
 - **Nie** dotykać igły ani osłony igły. Może to spowodować ukłucie igłą, ponieważ igła znajduje się wewnątrz osłony igły.
 - **Wstrzyknąć lek QOYVOLMA w ciągu 5 minut od zdjęcia zatyczki.**
 - **Nie** nakładać ponownie zatyczki na wstrzykiwacz.
- b. Natychmiast wyrzucić zatyczkę do pojemnika na ostre odpady medyczne (patrz **krok 15** i **rysunek J**).



Rysunek J

10. Zbliżyć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia

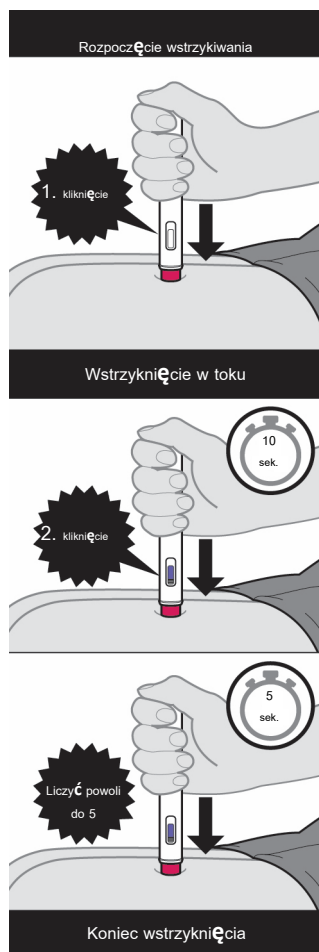
- a. Chwycić wstrzykiwacz w taki sposób, aby było widać okienko.
- b. Bez ściskania lub rozciągania skóry umieścić wstrzykiwacz nad miejscem wstrzyknięcia pod kątem 90 stopni (patrz **rysunek K**)



Rysunek K

11. Wykonać wstrzyknięcie.

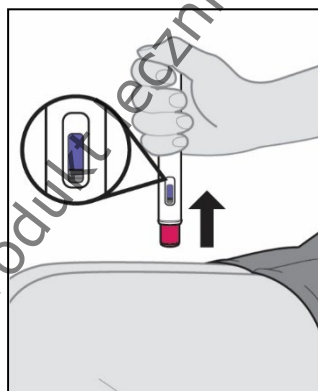
- a. **Mocno** przycisnąć wstrzykiwacz do skóry. Kiedy rozpocznie się wstrzyknięcie, będzie słychać pierwsze kliknięcie, a trzpień tłoka w kolorze jasnioletowym zacznie wypełniać okienko (patrz **rysunek L**).
- b. Trzymać wstrzykiwacz **mocno** przyciśnięty do skóry i poczekać na drugie kliknięcie (patrz **rysunek L**).
 - **Nie** zmieniać pozycji wstrzykiwacza po rozpoczęciu wstrzykiwania.
- c. Po usłyszeniu drugiego kliknięcia nadal trzymać wstrzykiwacz **mocno** przyciśnięty do skóry i **liczyć powoli do 5**, aby upewnić się, że cała dawka została wstrzyknięta.



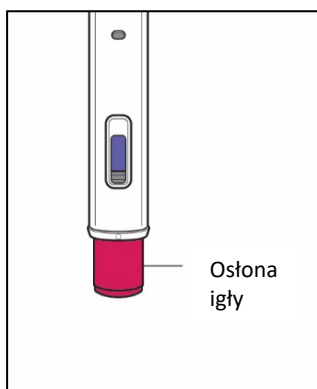
Rysunek L

12. Usunąć wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia.

- Spojrzyć na wstrzykiwacz i upewnić się, że jasnofioletowy trzpień tłoka z szarym korkiem całkowicie wypełnia okienko.
 - Szary korek może być widoczny w okienku – jest to normalne.
 - Jeśli okienko nie zmieniło koloru na jasnofioletowy lub jeśli lek nadal jest wstrzykiwany, oznacza to, że pacjent nie otrzymał pełnej dawki. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Usunąć wstrzykiwacz ze skóry (patrz **rysunek M**).
 - Po usunięciu wstrzykiwacza z miejsca wstrzyknięcia igła zostanie automatycznie zakryta (patrz **rysunek N**). **Nie należy** ponownie zakładać zatyczki na wstrzykiwacz.
 - Nie** stosować ponownie wstrzykiwacza.
 - Nie** masować miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek M



Rysunek N

13. Jeśli dawka wymaga 2 wstrzyknięć, należy wstrzyknąć drugą dawkę.

- a. Jeśli pacjent otrzymał dwa wstrzykiwacze 45 mg dla dawki 90 mg, należy natychmiast powtórzyć **kroki 5-12**.
 - Wstrzyknięcia należy wykonać jedno po drugim.
 - **Należy wybrać inne miejsce dla drugiego wstrzyknięcia.**

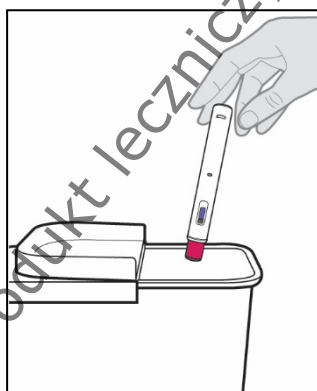
Po wstrzyknięciu

14. Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia.

- a. W razie wystąpienia krwawienia należy delikatnie docisnąć (nie masować) wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia i w razie potrzeby przykleić plaster z opatrunkiem.

15. Usuwanie wstrzykiwacza.

- **Nie** zakładać zatyczki na wstrzykiwacz.
- a. Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady, zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty (patrz **rysunek O**).
- b. Wacik z alkoholem i opakowanie można wyrzucić do odpadów gospodarstwa domowego.
- **Nie** wyrzucać (utyliczować) wstrzykiwacza do odpadów gospodarstwa domowego.
- W razie braku odpowiedniego pojemnika na ostre odpady medyczne można użyć pojemnika dostępnego w gospodarstwie domowym, który:
 - jest wykonany z wytrzymałego plastiku,
 - można szczelnie zamknąć pokrywką odporną na przekłucie, bez możliwości wydostania się ostrych elementów na zewnątrz,
 - stoi w pozycji pionowej i jest stabilny podczas użytkowania,
 - jest odporny na wycieki oraz
 - jest dokładnie oznaczony z ostrzeżeniem o niebezpiecznych odpadach wewnątrz pojemnika.



Rysunek O

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Qoyvolma, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma
3. Jak stosować lek Qoyvolma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Qoyvolma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Qoyvolma i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Qoyvolma należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma podawany za pomocą wstrzykiwacza jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczyca plackowatej u dorosłych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Łuszczyca plackowata

Łuszczyca plackowata jest chorobą skóry powodującą stan zapalny skóry i paznokci. Lek Qoyvolma zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Qoyvolma podawany za pomocą wstrzykiwacza jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, zwykle związana z łuszczycą. Pacjenci z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów są wcześniej leczeni innymi lekami. Dopiero gdy odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek Qoyvolma w celu:

- zmniejszenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej
- spowolnienia postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Qoyvolma w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Qoyvolma

Kiedy nie stosować leku Qoyvolma

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Qoyvolma.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem każdego leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Qoyvolma może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Qoyvolma. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Qoyvolma należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na ustekinumab.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Qoyvolma, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub następują zmiany istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze**

- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z ustekinumabem nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego
- **jeśli pacjent leczący lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na ten rodzaj terapii
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Qoyvolma należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczень skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Qoyvolma we wstrzykiwaczu dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycą lub chorobą Crohna, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej. U dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz młodzieży z łuszczycą należy stosować lek w ampułkostrzykawce lub fiolce. U dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna należy stosować roztwór do infuzji, ampułkostrzykawkę lub fiolkę.

Nie zaleca się podawania leku Qoyvolma dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ani dzieciom z chorobą Crohna o masie ciała poniżej 40 kg, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Qoyvolma a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Qoyvolma nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek)
- jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Qoyvolma, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie ustekinumabu w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Qoyvolma u kobiet w ciąży.

- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Qoyvolma oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Qoyvolma.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Qoyvolma w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Qoyvolma w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Qoyvolma. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Qoyvolma nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Qoyvolma zawiera polisorbat 80

Lek Qoyvolma zawiera 0,04 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek Qoyvolma

Lek Qoyvolma jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób, na które stosuje się lek Qoyvolma.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Qoyvolma należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Qoyvolma jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

Łuszczyca lub łuszczykowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku Qoyvolma wynosi 45 mg. Pacjenci o masie ciała większej niż 100 kilogramów (kg) mogą rozpocząć leczenie od dawki 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni. Kolejne dawki są zwykle takie same jak dawka początkowa.

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Podczas leczenia, pierwsza dawka leku Qoyvolma, około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego, w kroplówce do ramienia (infuzji dożylniej). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Qoyvolma, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne). U niektórych pacjentów, po pierwszej wstrzykniętej podskórnie dawce 90 mg, lek Qoyvolma może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Jak należy podawać lek Qoyvolma

- Lek Qoyvolma jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Qoyvolma może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Qoyvolma. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Qoyvolma.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Qoyvolma, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Qoyvolma

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Qoyvolma, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Qoyvolma

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma

Przerwanie stosowania leku Qoyvolma nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan znieprzytomienia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Qoyvolma.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Lek Qoyvolma może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Qoyvolma. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, półpasiec, lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Qoyvolma do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczyca krostkowa)
- złuszczenie skóry
- trądzik.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczające zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczyca erytrodermalna)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczén skórny lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Qoyvolma

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby pojedyncze wstrzykiwacze leku Qoyvolma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalny pojedynczy okres nieprzekraczający 31 dni, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwaczy z lodówki w miejscu przewidzianym do tego celu na opakowaniu zewnętrznym. W dowolnym momencie przed upływem tego 31-dniowego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce i przechowywać tam do upływu terminu ważności. Wyrzucić wstrzykiwacz, jeśli nie zostanie użyty w ciągu 31 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Wstrzykiwacze z lekiem Qoyvolma nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.

Lek Qoyvolma jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Qoyvolma

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każdy wstrzykiwacz zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Qoyvolma i co zawiera opakowanie

Lek Qoyvolma jest przezroczystym do nieznacznie opalizującego (o perłowym połysku), bezbarwnym do białego roztworem do wstrzykiwań. Roztwór może zawierać niewielką ilość małych, półprzezroczystych lub białych cząsteczek białek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanym wstrzykiwaczu o pojemności 1 ml. Każdy wstrzykiwacz zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Wytwórca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francja

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Niemcy

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 20939800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcje dotyczące podawania leku

Na początku leczenia lekarz pomoże pacjentowi w wykonaniu pierwszego wstrzyknięcia. Jednakże lekarz może zdecydować razem z pacjentem, że pacjent może sobie wstrzykiwać Qoyvolma samodzielnie. W takiej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony w wykonywaniu wstrzyknięć leku Qoyvolma. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących samodzielnego podawania wstrzyknięcia należy porozmawiać z lekarzem.

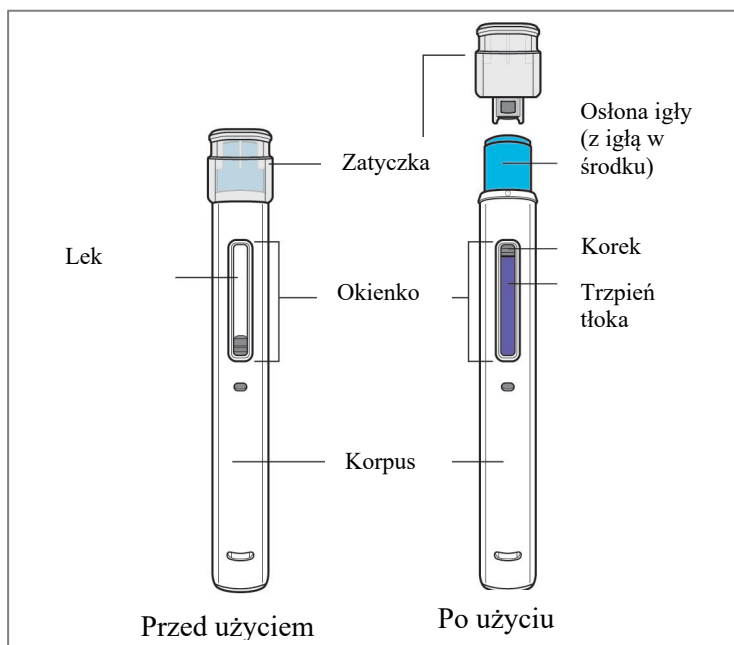
Istotne informacje

- Wstrzykiwacz należy używać **tylko wtedy**, gdy lekarz przeszkoli pacjenta w zakresie prawidłowego przygotowania i wykonywania wstrzyknięć. **Nie wolno próbować samodzielnie wykonywać wstrzyknięć, dopóki pacjent nie zostanie przeszkolony przez lekarza.**
- **Nie używać ponownie wstrzykiwacza.**
- **Nie** otwierać zamkniętego pudełka, dopóki wszystko nie będzie gotowe do użycia wstrzykiwacza.
- **Nie** zdejmować zatyczki do momentu wstrzyknięcia.
- **Nie** mieszać leku Qoyvolma z innymi płynami do wstrzykiwań.
- **Nie** stosować, jeśli napełniony wstrzykiwacz jest pęknięty lub uszkodzony.
- **Nie** stosować leku, jeśli upłynął jego termin ważności.
- **Nie** udostępniać nikomu wstrzykiwacza.
- Wstrzykiwacza nie można użyć ponownie. Bezpośrednio po użyciu usunąć wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady medyczne (patrz **Krok 14. Usuwanie wstrzykiwacza**).

Przechowywanie wstrzykiwacza

- **Wstrzykiwacz należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.** Ten produkt zawiera drobne części.
- Wstrzykiwacz należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- **Nie** zamrażać wstrzykiwacza.
- W razie potrzeby pojedyncze wstrzykiwacze leku Qoyvolma można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalny pojedynczy okres nieprzekraczający 31 dni, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwaczy z lodówki w miejscu przewidzianym do tego celu na opakowaniu zewnętrznym.
- W dowolnym momencie przed końcem okresu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt można ponownie umieścić w lodówce **jeden raz** i przechowywać w niej do upływu pierwotnego terminu ważności.
- Lek należy przechowywać szczelnie zamknięty w opakowaniu, aby chronić go przed światłem.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli był on wystawiony na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczy z lekiem Qoyvolma. Energiczne wstrząsanie może doprowadzić do zniszczenia leku.
- **Nie** stosować tego leku, jeśli był wstrząsany.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli upadł na twarde podłoże.
- Wstrzykiwacz należy zawsze przechowywać w suchym miejscu.

Elementy wstrzykiwacza z lekiem Qoyvolma (patrz rysunek A)



Rysunek A

Przygotowanie do wstrzyknięcia

1. Zgromadzić materiały potrzebne do wstrzyknięcia.

- Przygotować czystą, płaską powierzchnię, taką jak blat stołu lub szafki, w dobrze oświetlonym miejscu.
- Wyjąć z lodówki 1 pudełko ze wstrzykiwaczem.
- Upewnić się, że przygotowane są następujące materiały (patrz **rysunek B**):

- Pudełko zawierające wstrzykiwacz

Niedołączone do opakowania:

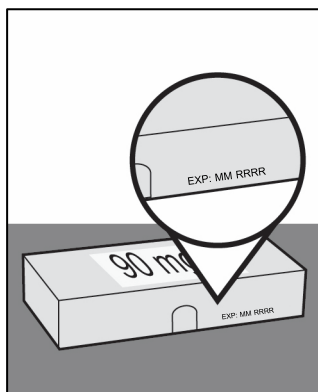
- Wacik lub gazik
- Wacik nasączony alkoholem
- Plaster z opatrunkiem
- Pojemnik na ostre odpady medyczne



Rysunek B

2. Sprawdzić termin ważności podany na pudełku (patrz rysunek C).

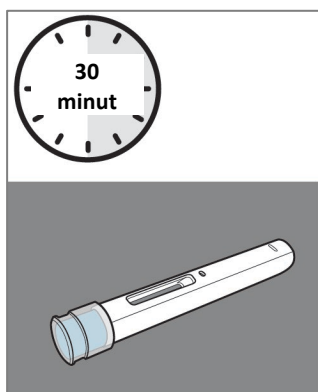
- Nie stosować leku, jeśli termin ważności już upłynął. Jeśli upłynął termin ważności, należy zwrócić całe opakowanie do apteki.



Rysunek C

3. Odczekać 30 minut.

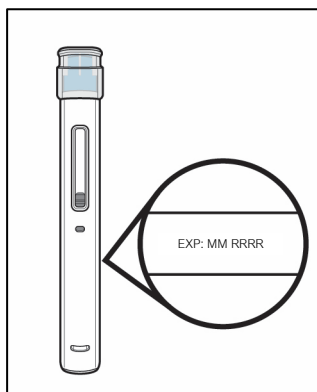
- a. Otworzyć pudełko i wyjąć wstrzykiwacz.
- b. Pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) na około 30 minut, aby umożliwić jego ogrzanie (patrz **rysunek D**).
 - Umożliwi to doprowadzenie płynu do temperatury komfortowej do wstrzyknięcia (temperatury pokojowej).
 - **Nie** ogrzewać wstrzykiwacza przy użyciu źródeł ciepła, takich jak gorąca woda czy kuchenka mikrofalowa



Rysunek D

4. Skontrolować wstrzykiwacz.

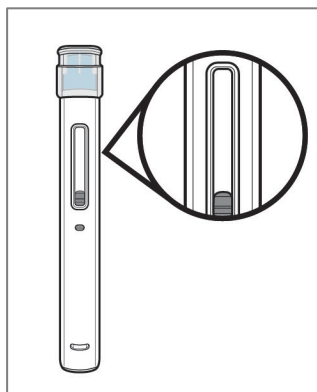
- a. Obejrzeć wstrzykiwacz i upewnić się, że zawiera właściwy lek (Qoyvolma) i dawkę:
 - jeśli przepisana dawka to 90 mg, należy użyć jednego wstrzykiwacza zawierającego 90 mg leku Qoyvolma.
- b. Obejrzeć wstrzykiwacz i upewnić się, że nie jest pęknięty ani uszkodzony.
- c. Sprawdzić termin ważności na etykiecie wstrzykiwacza (patrz **rysunek E**).
 - **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem.
 - **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli:
 - został upuszczony na twardą powierzchnię;
 - jest pęknięty lub uszkodzony;
 - upłynął termin ważności leku.



Rysunek E

5. Skontrolować lek.

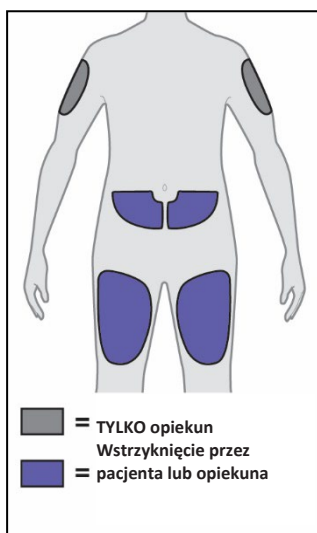
- a. Obejrzyć lek i upewnić się, że roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do bladożółtego (patrz **rysunek F**).
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub pojawiły się w nim duże cząsteczki.
 - W roztworze mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to całkowicie normalne.



Rysunek F

6. Wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz rysunek G).

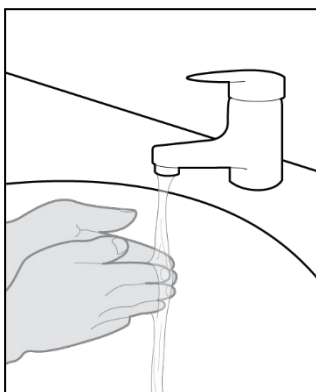
- a. Lek można wstrzykiwać w:
 - górną przednią część ud.
 - dolną część brzucha z wyjątkiem obszaru w promieniu 5 cm od pępka.
 - zewnętrzną powierzchnię ramienia (tylko wstrzyknięcia wykonywane przez opiekuna pacjenta).
- **Nie** wstrzykiwać leku w znamiona skórne, blizny, siniaki ani w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona, twarda ani w miejsca, gdzie widoczne są pęknięcia skóry. W miarę możliwości **nie** wstrzykiwać leku w obszary skóry ze zmianami łuszczycowymi.
- **Nie** wstrzykiwać przez ubranie.
- b. Wybrać nowe miejsce do każdego nowego wstrzyknięcia, oddalone o co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.



Rysunek G

7. Umyć ręce.

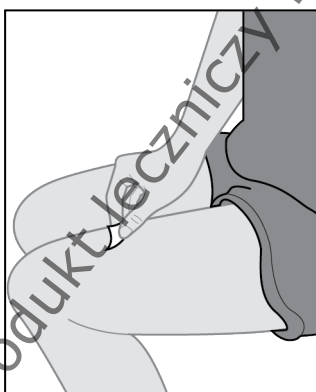
- Umyć ręce mydłem i wodą i osuszyć je dokładnie (patrz **rysunek H**).



Rysunek H

8. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.

- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem, wykonując okrężne ruchy (patrz **rysunek I**).
- Przed wstrzyknięciem odczekać aż skóra wyschnie.
 - Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani nie dotykać go przed podaniem wstrzyknięcia.**

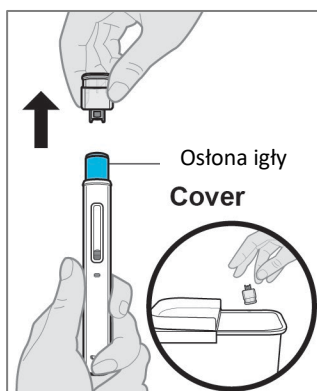


Rysunek I

Podanie wstrzyknięcia

9. Zdjąć zatyczkę

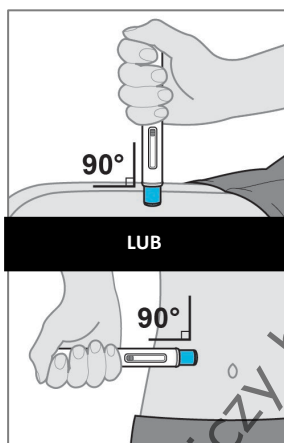
- a. Trzymać korpus wstrzykiwacza jedną ręką z zatyczką na górze. Ostrożnie zdjąć zatyczkę drugą ręką (patrz **rysunek J**).
 - **Nie** zdejmować zatyczki do czasu przygotowania do wstrzyknięcia.
 - Na końcówce igły może pojawić się kilka kropelek leku. Jest to całkowicie normalne.
 - **Nie** dotykać igły ani osłony igły. Może to spowodować ukłucie igłą, ponieważ igła znajduje się wewnątrz osłony igły.
 - **Wstrzyknąć lek Qoyvolma w ciągu 5 minut od zdjęcia zatyczki.**
 - **Nie** nakładać ponownie zatyczki na wstrzykiwacz.
- b. Natychmiast wyrzucić zatyczkę do pojemnika na ostre odpady medyczne (patrz **krok 14** i **rysunek J**).



Rysunek J

10. Zbliżyć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia

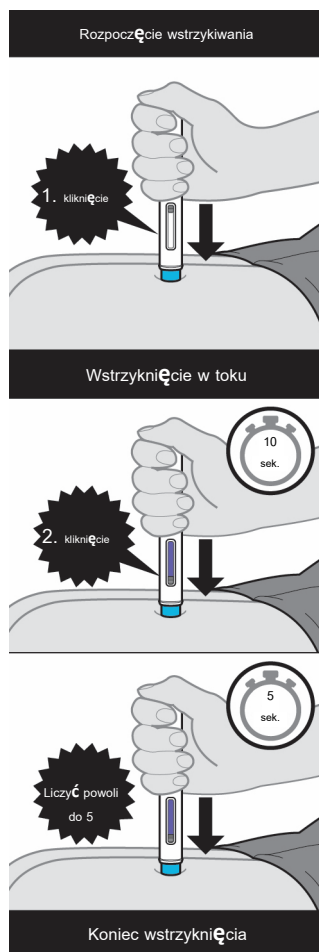
- a. Chwycić wstrzykiwacz w taki sposób, aby było widać okienko.
- b. Bez ściskania lub rozciągania skóry umieścić wstrzykiwacz nad miejscem wstrzyknięcia pod kątem 90 stopni (patrz **rysunek K**)



Rysunek K

11. Wykonać wstrzyknięcie.

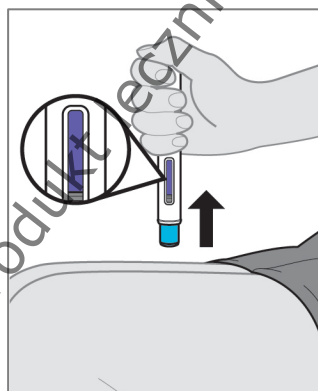
- a. **Mocno** przycisnąć wstrzykiwacz do skóry. Kiedy rozpocznie się wstrzyknięcie, będzie słychać pierwsze kliknięcie, a trzpień tłoka w kolorze jasnioletowym zacznie wypełniać okienko (patrz **rysunek L**).
- b. Trzymać wstrzykiwacz **mocno** przyciśnięty do skóry i poczekać na drugie kliknięcie (patrz **rysunek L**).
 - **Nie** zmieniać pozycji wstrzykiwacza po rozpoczęciu wstrzykiwania.
- c. Po usłyszeniu drugiego kliknięcia nadal trzymać wstrzykiwacz **mocno** przyciśnięty do skóry i **liczyć powoli do 5**, aby upewnić się, że cała dawka została wstrzyknięta.



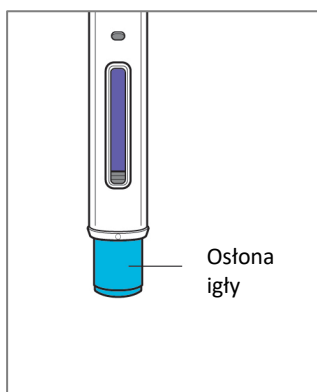
Rysunek L

12. Usunąć wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia.

- Spojrzeć na wstrzykiwacz i upewnić się, że jasnofioletowy trzpień tłoka z szarym korkiem całkowicie wypełnia okienko.
 - Szary korek może być widoczny w okienku – jest to normalne.
 - Jeśli okienko nie zmieniło koloru na jasnofioletowy lub jeśli lek nadal jest wstrzykiwany, oznacza to, że pacjent nie otrzymał pełnej dawki. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Usunąć wstrzykiwacz ze skóry (patrz **rysunek M**).
 - Po usunięciu wstrzykiwacza z miejsca wstrzyknięcia igła zostanie automatycznie zakryta (patrz **rysunek N**). **Nie należy** ponownie zakładać zatyczki na wstrzykiwacz.
 - Nie** stosować ponownie wstrzykiwacza.
 - Nie** masować miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek M



Rysunek N

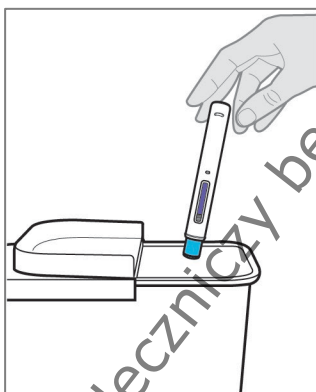
Po wstrzyknięciu

13. Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia.

- a. W razie wystąpienia krwawienia należy delikatnie docisnąć (nie masować) wacik lub gazik do miejsca wstrzyknięcia i w razie potrzeby przykleić plaster z opatrunkiem.

14. Usuwanie wstrzykiwacza.

- **Nie** zakładać zatyczki na wstrzykiwacz.
- a. Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady, zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty (patrz **rysunek O**).
- b. Wacik z alkoholem i opakowanie można wyrzucić do odpadów gospodarstwa domowego.
- **Nie** wyrzucać (utylizować) wstrzykiwacza do odpadów gospodarstwa domowego.
- W razie braku odpowiedniego pojemnika na ostre odpady medyczne można użyć pojemnika dostępnego w gospodarstwie domowym, który:
 - jest wykonany z wytrzymałego plastiku,
 - można szczelnie zamknąć pokrywką odporną na przekłucie, bez możliwości wydostania się ostrych elementów na zewnątrz,
 - stoi w pozycji pionowej i jest stabilny podczas użytkowania,
 - jest odporny na wycieki oraz
 - jest dokładnie oznaczony z ostrzeżeniem o niebezpiecznych odpadach wewnątrz pojemnika.



Rysunek O