Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Pyzchiva, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/006183/II/0005/G).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pyzchiva>

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.



**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyzchiva 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conţine ustekinumab 130 mg în 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1к uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs într-o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (CHO), obţinut prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis şi este formulată la pH 6,0 ± 0,3. Osmolalitatea soluţiei este de 290 ± 30 mOsm/kg.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Boala Crohn

Pyzchiva este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentul convențional, fie la antagoniști TNFα, sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Pyzchiva concentrat pentru soluție perfuzabilă este recomandat pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea medicilor specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul bolii Crohn. Pyzchiva concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizat doar pentru administrarea intravenoasă a dozei de inducție.

Doze

Boală Crohn

Tratamentul cu Pyzchiva se va iniția cu o singură doză intravenoasă în funcție de greutatea corporală. Soluția perfuzabilă se va obține din numărul de flacoane de Pyzchiva 130 mg după cum este indicat în Tabelul 1 (vezi pct. 6.6 pentru preparare).

**Tabelul 1 Doza intravenoasă inițială de****Pyzchiva**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării** | **Doza recomandatăa** | **Numărul de flacoane de Pyzchiva 130 mg** |
| ≤ 55 kg | 260 mg | 2 |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg | 3 |
| > 85 kg | 520 mg | 4 |
| a Aproximativ 6 mg/kg | | |

Prima doză subcutanată trebuie să se administreze în săptămâna 8 după doza intravenoasă. Pentru dozele schemei ulterioare de tratament administrat subcutanat, vezi pct. 4.2 din RCP-ul Pyzchiva soluție injectabilă în seringă preumplută sau RCP-ul stiloului injector (pen) preumplut.

*Vârstnici* *(≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţa renală şi hepatică*

Ustekinumab nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

*Copii şi adolescenţi*

Nu a fost stabilită siguranţa şi eficacitatea ustekinumab în tratamentul bolii Crohn la copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pyzchiva 130 mg trebuie administrată exclusiv pe cale intravenoasă. Administrarea trebuie să se facă în decurs de minimum o oră. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1. Infecţie activă, cu importanţă clinică (de exemplu tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecţii

Ustekinumab poate avea potenţialul de a creşte riscul infecţiilor şi de a reactiva infecţiile latente.

În studiile clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă la pacienții cu psoriazis, au fost observate infecţii grave bacteriene, fungice şi virale la pacienţii care au fost tratați cu ustekinumab (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv reactivarea tuberculozei, alte infecții bacteriene

oportuniste (inclusiv infecții micobacteriene atipice, meningita cauzată de listeria, pneumonia

cauzată de legionella și nocardioză), infecții fungice oportuniste, infecții virale oportuniste (inclusiv encefalita cauzată de herpes simplex 2) și infecții parazitare (inclusiv toxoplasmoză oculară) la pacienţii cărora li se administrează ustekinumab.

Utilizarea ustekinumab trebuie făcută cu precauţie la pacienţii cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu ustekinumab, pacienţii trebuie evaluaţi pentru infecţia tuberculoasă. Ustekinumab nu trebuie administrat pacienţilor cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecţiei tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării ustekinumab. De asemenea, la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu ustekinumab. Pacienţii care utilizează ustekinumab trebuie monitorizaţi atent pentru semne şi simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului şi după tratament.

Pacienţii trebuie instruiţi să ceară sfatul medicului dacă observă semne şi simptome sugestive ale unei infecţii. Dacă un pacient dezvoltă o infecţie severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat şi ustekinumab nu mai trebuie administrat până la dispariţia infecţiei.

Afecţiuni maligne

Medicamentele imunosupresoare precum ustekinumab au potenţial de a creşte riscul de afecţiuni maligne. Unii dintre pacienţii care au utilizat ustekinumab în studii clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă, au dezvoltat afecţiuni maligne cutanate şi necutanate (vezi pct. 4.8). Riscul de afecțiuni maligne poate fi mai mare la pacienții cu psoriazis care au fost tratați cu alte medicamente biologice în perioada de evoluție a bolii.

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienţi cu antecedente de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienţii care dezvoltă afecţiuni maligne în timpul tratamentului cu ustekinumab. Din acest motiv utilizarea ustekinumab la aceşti pacienţi trebuie făcută cu precauţie.

Toţi pacienţii, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienţii cu antecedente medicale de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu antecedente de tratament PUVA, trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului de piele (vezi pct. 4.8).

Reacţii de hipersensibilitate respiratorii şi sistemice

*Sistemice*

După punerea pe piaţă au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia şi angioedemul. Dacă apare o reacţie anafilactică sau o altă reacţie de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată, iar administrarea ustekinumab trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

*Reacţii asociate perfuzării*

În studiile clinice, au fost observate reacţii asociate perfuzării (vezi pct. 4.8). Reacţii grave asociate perfuzării, printre care reacţii anafilactice la perfuzie, au fost raportate după punerea pe piaţă. Dacă este observată o reacţie gravă sau cu potenţial letal, trebuie instituită terapie adecvată, iar tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt.

*Respiratorii*

În timpul utilizării ustekinumab după aprobarea de punere pe piaţă, au fost raportate cazuri de alveolită alergică, pneumonie eozinofilică și pneumonie organizată non-infecțioasă. Prezentările clinice au inclus tuse, dispnee și infiltraţii interstițiale după administrarea a una până la trei doze. Urmările grave au inclus insuficiență respiratorie și spitalizare prelungită. Îmbunătățirea stării de sănătate a fost raportată după întreruperea administrării ustekinumab și, în unele cazuri, după administrarea de corticosteroizi. Dacă infecția a fost exclusă și diagnosticul este confirmat, administrarea ustekinumab trebuie întreruptă și trebuie iniţiat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

*Evenimente cardiovasculare*

Au fost raportate evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral, la pacienții cu psoriazis expuși la ustekinumab în cadrul unui studiu observațional post punere pe piaţă. În timpul tratamentului cu ustekinumab trebuie evaluați periodic factorii de risc pentru boli cardiovasculare.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu ustekinumab. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienţii cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii la pacienţii cărora li se administrează ustekinumab. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt timp de minimum 15 săptămâni după ultima doză şi poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) vaccinului pentru informaţii suplimentare şi îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare ulterior vaccinării.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Pacienţii care utilizează ustekinumab pot utiliza concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri non-vii.

Tratamentul pe termen lung cu ustekinumab nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresoare concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea medicamentului ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. Este necesară prudenţă când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu ustekinumab sau când se face trecerea de la alte medicamente biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nu a fost evaluat la pacienţii care au efectuat imunoterapie pentru alergie. Nu se cunoaşte dacă ustekinumab poate influenţa imunoterapia pentru alergie.

Afecţiuni cutanate grave

La pacienţii cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenţi la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative. Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. Tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt dacă se suspectează o reacţie adversă la medicament.

Afecțiuni asociate lupusului

Au fost raportate cazuri de afecțiuni asociate lupusului în cazul pacienților tratați cu ustekinumab,

inclusiv lupus eritematos cutanat și sindrom similar lupusului. Dacă apar leziuni, în special în zonele

pielii care sunt expuse la soare sau dacă leziunile sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă diagnosticul de afecțiune asociată lupusului este confirmat,

tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

În general, comparativ cu pacienţii mai tineri, la pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste, care au utilizat ustekinumab nu s-au observat diferenţe în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea medicamentului în cadrul studiilor clinice pentru indicațiile aprobate; cu toate acestea, numărul de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceştia au un răspuns diferit comparativ cu pacienţii mai tineri. Deoarece la populaţia vârstnică există în general o incidenţă mai crescută a infecţiilor, se recomandă prudenţă în tratamentul vârstnicilor.

Conținut de sodiu

Ustekinumab conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Ustekinumab este însă diluat în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care au o dietă hiposodată (vezi pct. 6.6).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu ustekinumab.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populaţie de pacienţi din studii clinice de fază 3, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienţii cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacţiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că minim 100 pacienţi (> 5% din populaţia studiată) cărora li s-au administrat concomitent cu aceste medicamente, pe durata a minim90% din perioada studiului. Farmacocinetica ustekinumab nu a fost influenţată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS, 6-mercaptopurină, azatioprină şi corticosteroizi orali la pacienții cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă sau de expunerea anterioară la agenţi anti-TNFα în cazul pacienților cu artrită psoriazică sau boală Crohn sau de expunerea anterioară la terapiile biologice (adică agenți anti-TNFα și/sau vedolizumab) în cazul pacienților cu colită ulcerativă.

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienţii care utilizează concomitent medicamente metabolizate prin intermediul CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puțin 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Datele dintr-un număr moderat de sarcini, colectate prospectiv în urma expunerii la ustekinumab, cu rezultate cunoscute, incluzând peste 450 de sarcini expuse în primul trimestru, nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore la nou-născut.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra naşterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă este limitată. Ca o măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea ustekinumab în timpul sarcinii.

Ustekinumab traversează bariera placentară și a fost depistat în serul sugarilor născuți de către paciente cărora li s-a administrat ustekinumab în timpul sarcinii. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt, însă riscul de infecție la sugarii expuși *in utero* la ustekinumab ar putea fi mai mare după naștere. Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, în particular, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Alăptarea

Datele limitate din literatura de specialitate publicată arată că ustekinumab se excretă în laptele matern în cantităţi foarte mici. Nu se cunoaşte dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariţie a reacţiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptaţi, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului şi până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea tratamentului cu ustekinumab, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului faţă de beneficiul tratamentului cu ustekinumab pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilităţii la om (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Ustekinumab nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacţii adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienţii adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost nazofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi uşoare şi nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacţie adversă raportată pentru ustekinumab a fost de tipul reacţiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4). Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranţă descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 14 studii de fază 2

şi fază 3 efectuate la 6709 pacienţi (4135 cu psoriazis şi/sau artrită psoriazică, 1749 cu boala Crohn și 825 de pacienți cu colită ulcerativă). Acestea includ expunere la ustekinumab în perioada controlată și necontrolată a studiilor clinice timp de minimum 6 luni sau 1 an (4577 și 3253 pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă) și cu o expunere timp de minimum 4 sau 5 ani (1482 şi respectiv 838 pacienţi cu psoriazis).

Tabelul 2 prezintă lista reacţiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn, și colită ulcerativă la adulți, precum şi reacţiile adverse raportate după punerea pe piaţă. Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi după frecvenţă, folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 2: Lista reacţiilor adverse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Aparate, Sisteme şi Organe** | **Frecvenţă: Reacţii adverse** |
| Infecţii şi infestări | Frecvente: Infecţii ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzită  Mai puţin frecvente: Celulită, infecții dentare, herpes zoster, infecţii ale căilor respiratorii inferioare, infecţii virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puţin frecvente: Reacţii de hipersensibilitate (inclusiv erupţie cutanată tranzitorie, urticarie)  Rare: Reacţii de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem) |
| Tulburări psihice | Mai puţin frecvente: Depresie |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente: Ameţeli, cefalee  Mai puţin frecvente: Paralizie facială |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Frecvente: Durere orofaringeală  Mai puţin frecvente: Congestie nazală  Rare: Alveolită alergică, pneumonie eozinofilică  Foarte rare: Pneumonie organizată\* |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente: Diaree, greaţă, vărsături |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Frecvente: Prurit  Mai puţin frecvente: Psoriazis pustular, exfoliere cutanată, acnee  Rare: Dermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizare  Foarte rare: Pemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Frecvente: Durere de spate, mialgie, artralgie  Foarte rare: Sindrom similar lupusului |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Frecvente: Fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării  Mai puţin frecvente: Reacţii la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, induraţie, tumefacţie şi prurit), astenie |
| \* Vezi pct. 4.4, Reacții de hipersensibilitate sistemice și respiratorii. | |

Descrierea anumitor reacţii adverse

Infecţii

În studiile placebo controlate efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, frecvențele infecțiilor sau infecțiilor grave au fost similare între pacienţii trataţi cu ustekinumab şi cei la care s-a administrat placebo. În perioada placebo controlată din cadrul acestor studii clinice, frecvența infecțiilor a fost de 1,36 per pacient-an de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab, şi de 1,34 la pacienţii la care s-a administrat placebo. Infecţiile grave au apărut cu o frecvență de 0,03 per pacient-an de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (30 de infecţii grave la 930 pacient-ani de urmărire) şi 0,03 la pacienţii cărora li s-a administrat placebo (15 infecţii grave la 434 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11581 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Frecvenţa de apariţie a infecţiilor a fost de 0,91 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab şi frecvenţa infecţiilor grave a fost de 0,02 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (199 infecţii grave la 11581 pacient-ani de urmărire); infecţiile grave raportate au inclus pneumonie, abces anal, celulită, diverticulită, gastroenterită și infecții virale.

În studiile clinice, pacienţii cu tuberculoză latentă care au fost trataţi concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecţiuni maligne

În perioada placebo controlată din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, incidenţa afecţiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,11 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienţii trataţi cu ustekinumab (1 pacient la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,23 pentru pacienţii cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 434 pacient-ani de urmărire). Incidenţa cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,43 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (4 pacienţi la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,46 la pacienţii care au utilizat placebo (2 pacienţi la 433 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11561 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Au fost raportate afecţiuni maligne, excluzând cancerele cutanate de alt tip decât melanomul malign, la 62 de pacienţi la 11561 pacient-ani de urmărire (incidenţă de 0,54 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab). Incidenţa afecţiunilor maligne raportată la pacienţii trataţi cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidenţa din populaţia generală (rata incidenţei standardizate = 0,93 [interval de încredere 95%: 0,71, 1,20], ajustată în funcţie de vârstă, sex şi rasă). Afecţiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, cancerul colorectal, melanomul malign şi neoplasmul mamar. Incidenţa cancerului cutanat de alt tip decât melanomul malign a fost de 0,49 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (56 de pacienţi la 11545 pacient-ani de urmărire). Raportul dintre pacienții cu carcinom bazocelular și cei cu carcinom spinocelular (3:1) este comparabil cu raportul estimat în cadrul populaţiei generale (vezi pct. 4.4).

Reacţii de hipersensibilitate și asociate perfuzării

În cadrul studiilor cu inducție intravenoasă pentru boală Crohn și colită ulcerativă, nu au fost raportate evenimente de anafilaxie sau alte reacții grave asociate perfuzării după administrarea primei doze intravenoase unice. În aceste studii, 2,2% din cei 785 pacienți la care s-a administrat placebo și 1,9% din cei 790 de pacienți tratați cu doza recomandată de ustekinumab au raportat evenimente adverse care au apărut în timpul sau în decurs de o oră după administrarea perfuziei. După punerea pe piaţă au fost raportate reacţii asociate perfuzării, printre care reacţii anafilactice la perfuzie (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

*Pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu psoriazis în plăci*

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul a două studii de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Primul studiu a fost efectuat la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, tratați pentru o perioadă de până la 60 de săptămâni și al doilea studiu a fost efectuat la 44 de pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, tratați pentru o perioadă de 56 de săptămâni. În general, evenimentele adverse raportate în cadrul acestor 2 studii cu date de siguranță de până la un an au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne şi simptome ale reacţiilor adverse şi trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Pyzchiva este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acţiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 şi IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 şi IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafaţa celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafaţa celulei. Prin urmare, este puţin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 şi/sau IL-23. IL-12 şi IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele şi celulele dendritice şi ambele citokine participă la funcţia imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) şi participă la diferenţierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 şi IL-23 a fost asociată cu boli imuno-mediate, cum sunt psoriazis, artrită psoriazică şi boală Crohn.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 şi IL-23, se presupune că ustekinumab îşi exercită efectele clinice în psoriazis, artrită psoriazică şi boală Crohn prin întreruperea căilor citokinelor Th1 şi Th17, care sunt importante în patologia acestor boli.

La pacienții cu boală Crohn, tratamentul cu ustekinumab a avut ca rezultat o scădere a markerilor inflamatori inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale în timpul fazei de inducție, care s-au menținut ulterior pe parcursul fazei de întreținere. CRP a fost evaluată în timpul extinderii studiului și reducerile observate în timpul întreținerii au fost în general susținute până în săptămâna 252.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2), pacienţii adulți care au fost trataţi cu ustekinumab timp de minimum 3,5 ani au prezentat un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât şi la cel antitetanos, similar cu un grup de control cu psoriazis la care nu s-a utilizat tratament sistemic. Proporţii similare de pacienţi adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici şi antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienţilor trataţi cu ustekinumab şi la cei din grupul de control.

Eficacitate clinică

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă (Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constat din două studii cu inducție intravenoasă cu durata de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu randomizat de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durata de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți. Criteriul final de evaluare principal pentru ambele studii de inducție a fost procentul de subiecți cu răspuns clinic (definit ca o scădere a scorului CDAI de ≥ 100 de puncte) în săptămâna 6. Datele referitoare la eficacitate au fost colectate și analizate până în săptămâna 8 pentru ambele studii. A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare, aminosalicilați și antibiotice, iar 75% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. În ambele studii, pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi tabelul 1, pct. 4.2), o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

Pacienții din UNITI-1 au înregistrat eșec sau au dezvoltat intoleranță la terapia anterioară anti-TNFα. Aproximativ 48% dintre pacienții au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNFα, iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNFα. În acest studiu, 29,1% dintre pacienți au avut un răspuns inițial inadecvat (non-responderi primari), 69,4% au răspuns, dar au pierdut răspunsul (non-responderi secundari), iar 36,4% au demonstrat intoleranță la terapiile anti-TNFα.

Pacienții din UNITI-2 au înregistrat eșec la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi sau imunomodulatoare și fie nu fuseseră tratați anterior cu anti-TNFα (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNFα (31,4%).

În ambele studii UNITI-1 și UNITI-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns și remisiune clinică în grupul tratat cu ustekinumab comparativ cu placebo (tabelul 3). Răspunsul și remisiunea clinică au fost semnificative chiar începând din săptămâna 3 la pacienții tratați cu ustekinumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 8. În aceste studii de inducție, eficacitatea a fost mai mare și mai bine susținută în grupul tratat la doze în trepte comparativ cu grupul tratat la doza de 130 mg și de aceea, pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

**Tabelul 3: Inducerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiile UNITI-1 și UNITI 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **UNITI-1***\** | | **UNITI-2***\*\** | |
|  | **Placebo**  **N** **=** **247** | **Doza recomandată de ustekinumab**  **N** **=** **249** | **Placebo**  **N** **=** **209** | **Doza recomandată de ustekinumab**  **N = 209** |
| Remisiune clinică, săptămâna 8 | 18 (7,3%) | 52 (20,9%)a | 41 (19,6%) | 84 (40,2%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 6 | 53 (21,5%) | 84 (33,7%)b | 60 (28,7%) | 116 (55,5%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 8 | 50 (20,2%) | 94 (37,8%)a | 67 (32,1%) | 121 (57,9%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 3 | 67 (27,1%) | 101 (40,6%)b | 66 (31,6%) | 106 (50,7%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 6 | 75 (30,4%) | 109 (43,8%)b | 81 (38,8%) | 135 (64,6%)a |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca scăderea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică  Răspunsul de 70 puncte este definit ca o scădere a scorului CDAI cu minimum 70 de puncte  \* Pacienți cu eșec la terapii anti-TNFα  \*\* Pacienți cu eșec la terapii convenționale  a p < 0,001  b p < 0,01 | | | | |

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de inducție a tratamentului cu ustekinumab în studiile UNITI-1 și UNITI-2. Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza un tratament de întreținere administrat subcutanat ce consta fie din ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg de la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere recomandată, vezi pct. 4.2 din RCP-ul ustekinumab soluție injectabilă în seringă preumplută sau RCP-ul stiloului injector (pen) preumplut).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au menținut remisiunea clinică și răspunsul în grupurile de tratament cu ustekinumab, comparativ cu grupul placebo, în săptămâna 44 (vezi tabelul 4).

**Tabelul 4: Menținerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiul IM-UNITI (săptămâna 44; 52 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo\***  **N** **=** **131†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 8 săptămâni**  **N** **=** **128†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 12 săptămâni**  **N** **=** **129†** |
| Remisiune clinică | 36% | 53%a | 49%b |
| Răspuns clinic | 44% | 59%b | 58%b |
| Remisiune clinică în absența corticosteroizilor | 30% | 47%a | 43%c |
| Remisiune clinică la pacienții: |  |  |  |
| în remisiune la începutul terapiei de întreținere | 46% (36/79) | 67% (52/78)a | 56% (44/78) |
| proveniți din studiul CRD3002‡ | 44% (31/70) | 63% (45/72)c | 57% (41/72) |
| netratați anterior cu anti-TNFα | 49% (25/51) | 65% (34/52)c | 57% (30/53) |
| proveniți din studiul CRD3001§ | 26% (16/61) | 41% (23/56) | 39% (22/57) |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca reducerea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică  \* Pacienții din grupul placebo erau pacienți care au răspuns la ustekinumab și care au fost randomizați să utilizeze placebo la inițierea terapiei de întreținere.  † Pacienți care au avut un răspuns clinic de 100 de puncte la ustekinumab la începutul terapiei de întreținere  ‡ Pacienți care au eșuat la terapia convențională, dar nu și la terapia cu anti-TNFα  § Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNFα  a p < 0,01  b p < 0,05  c nominal semnificativ (p < 0,05) | | | |

În studiul IM-UNITI, 29 din 129 pacienți nu au menținut răspunsul la ustekinumab atunci când au utilizat tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a utiliza ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI ≥ 220 de puncte și o creștere de ≥ 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă de 41,4% dintre pacienți la 16 săptămâni după ajustarea dozei.

Pacienții care nu au înregistrat răspuns clinic la inducția cu ustekinumab în săptămâna 8 a studiilor de inducție UNITI-1 și UNITI-2 (476 pacienți) au intrat în faza ne-randomizată a studiului de întreținere (IM-UNITI) și au utilizat la momentul respectiv o injecție subcutanată cu ustekinumab 90 mg. Opt săptămâni mai târziu, 50,5% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic și au continuat să utilizeze doze de întreținere la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți la care s-a administrat în continuare doza de întreținere, majoritatea au menținut răspunsul (68,1%) și au obținut remisiunea (50,2%) în săptămâna 44, în procente similare pacienților care au răspuns inițial la tratamentul cu ustekinumab.

Din 131 pacienți care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab și au fost randomizați în grupul placebo la începutul studiului de întreținere, 51 au pierdut ulterior răspunsul și au utilizat ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul și au reluat tratamentul cu ustekinumab au făcut acest lucru în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre acești 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar 39,2% la sută au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au utilizat prima doză de ustekinumab administrată subcutanat.

În studiul IM-UNITI, pacienţii care au rămas în studiu până la săptămâna 44 au fost eligibili pentru continuarea tratamentului într-un studiu de extensie. Dintre 567 pacienţi care au intrat şi au fost trataţi cu ustekinumab în studiul de extensie, remisiunea clinică şi răspunsul la tratament au fost, în general, menţinute până în săptămâna 252 atât pentru pacienţii la care terapiile cu TNF au eşuat, cât şi pentru pacienţii la care terapiile convenţionale au eşuat.

Nu au fost identificate motive noi de îngrijorare cu privire la siguranţă în cazul pacienţilor cu boală Crohn la care s-a administrat tratamentul timp de până la 5 ani în acest studiu de extensie.

*Endoscopie*

Aspectul endoscopic al mucoasei a fost evaluat în cadrul unui substudiu la 252 pacienți care au fost eligibili, deoarece prezentau activitate endoscopică a bolii la momentul inițial. Criteriul final de evaluare principal a fost modificarea valorii inițiale a Scorului Endoscopic Simplificat de Severitate a bolii pentru Boala Crohn (SES-CD), un scor compus pentru 5 segmente ileo-colonice privind existența/dimensiunea ulcerelor, procentul suprafeței mucoasei acoperite de ulcere, procentul suprafeței mucoasei afectate de orice alte leziuni și prezența/tipul de îngustare/stricturi. În săptămâna 8, după o doză unică de inducție intravenoasă, modificarea scorului SES-CD a fost mai mare în grupul de tratament cu ustekinumab (n = 155, modificarea medie = ‑2,8) comparativ cu grupul placebo (n = 97, modificarea medie = ‑0,7, p = 0,012).

*Răspunsul fistulei*

La un subgrup de pacienți cu fistulă de drenaj la momentul inițial (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dintre pacienții tratați cu ustekinumab au obținut un răspuns al fistulei în decurs de 44 săptămâni (definit ca o scădere de ≥ 50% a numărului fistulelor de drenaj față de valoarea inițială în studiul de inducție), comparativ cu 5/11 (45,5%) dintre pacienții care au utilizat placebo.

*Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate*

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată prin chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și chestionarul SF-36. În săptămâna 8, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri statistic semnificativ superioare și clinic semnificative a scorului total din IBDQ și a scorului rezumat al Componentei Mentale din SF-36, atât în studiul UNITI-1, cât și în studiul UNITI-2, precum și a scorului rezumat al Componentei Fizice din SF-36 în studiul UNITI-2, comparativ cu placebo. Aceste îmbunătățiri au fost, în general, mai bine menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul IM-UNITI până în săptămâna 44, comparativ cu placebo. Îmbunătăţirea calităţii vieţii corelată cu starea de sănătate a fost, în general, menţinută în timpul studiul de extensie până în săptămâna 252.

Imunogenicitate

În timpul tratamentului cu ustekinumab se pot dezvolta anticorpi la ustekinumab, majoritatea fiind neutralizanți. La pacienţii cu boala Crohn, formarea anticorpilor anti-ustekinumab este asociată cu clearance crescut al ustekinumab. Nu s-a observat o scădere a eficacităţii. Nu există nicio corelaţie aparentă între prezenţa anticorpilor anti-ustekinumab şi apariţia reacţiilor la locul injectării.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ustekinumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu boală Crohn (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

În urma dozei de inducție intravenoase recomandate, mediana concentrației plasmatice maxime de ustekinumab observată la o oră după perfuzie, a fost de 126,1 μg/ml la pacienții cu boală Crohn.

Distribuţie

Volumul de distribuţie median în timpul fazei terminale (Vz) după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Metabolizare

Nu se cunoaşte calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminare

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi şi kg. Timpul de înjumătăţire (t1/2) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienţii cu boala Crohn, psoriazis şi/sau artrită psoriazică, cu variaţii de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis şi artrită psoriazică.

Linearitate

Expunerea sistemică la ustekinumab (Cmax şi ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporţional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg şi 4,5 mg/kg

Grupe speciale de pacienţi

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienţii cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienţi vârstnici sau copii și adolescenți cu ustekinumab administrat intravenos.

La pacienții cu boală Crohn, variabilitatea clearance-ului ustekinumab a fost influențată de greutatea corporală, valoarea albuminei serice, genul și statusul anticorpilor la ustekinumab, în timp ce greutatea corporală a fost co-variabila principală care influențează volumul de distribuție. În plus, în boala Crohn, clearance-ul a fost afectat de proteina C reactivă, statusul eșecului la tratamentul cu antagonist TNF și rasă (asiatică *versus* celelalte rase). Impactul acestor co-variabile s-a situat într-un interval de ± 20% de valori normale sau de referință ale respectivului parametru PK, prin urmare ajustarea dozei nu este justificată în cazul acestor co-variabile. Utilizarea concomitentă a imunomodulatoarelor nu a exercitat un impact semnificativ asupra distribuirii ustekinumab.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 şi/sau IL-23 la valori de 10 ng/ml nu a influenţat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării, incluzând şi evaluările de siguranţă farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere şi a dezvoltării efectuate la maimuţele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi şi nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog faţă de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la şoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienţilor cu psoriazis şi au avut ca rezultat concentraţii plasmatice maxime la maimuţe, cu valori de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab din cauza absenţei unor modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucişată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Metionină

Edetat disodic

Sucroză

Polisorbat 80 (E 433)

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Pyzchiva trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu pentru perfuzie 9 mg/ml (0,9%). Alternativ, poate fi utilizată o pungă de perfuzie de 250 ml cu soluție de clorură de sodiu 0,45%, USP.

Pyzchiva nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente în aceeași linie intravenoasă.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de diluare

2 ani.

A nu se congela.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de până la 72 de ore la o temperatură 30 °C. Dacă este necesar, soluția perfuzabilă diluată poate fi păstrată la o temperatură cuprinsă între 2 °C şi 8 °C timp de maxim 1 lună, şi la o temperatură a camerei de până la 30 °C timp de încă 72 de ore după scoaterea de la frigider, inclusiv perioada de perfuzare.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia perfuzabilă trebuie administrată imediat. În cazul în care nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C şi 8 °C, cu excepţia cazului în care diluarea s-a realizat în condiţii aseptice controlate şi validate.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

26 ml soluţie, în flacon de sticlă de tip I, cu capacitate de 30 ml, închis cu dop din cauciuc [clorobutilic](https://context.reverso.net/traducere/romana-engleza/clorobutilic). Pyzchiva este disponibil în ambalaj cu 1 flacon.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Soluţia din flaconul cu Pyzchiva nu trebuie agitată. Înaintea administrării, soluţia trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau modificări de culoare. Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis. Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluţia prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine.

Diluarea

Pyzchiva concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat și preparat de un specialist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică.

1. Se calculează doza și numărul de flacoane de Pyzchiva necesare în funcție de greutatea pacientului (vezi pct. 4.2, tabelul 1). Fiecare flacon de 26 ml de Pyzchiva conține ustekinumab 130 mg. Utilizați numai flacoane întregi de Pyzchiva.

2. Extrageți și aruncați din punga de perfuzie de 250 ml un volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de Pyzchiva care urmează să fie adăugat (eliminați 26 ml de clorură de sodiu pentru fiecare flacon de Pyzchiva necesar, pentru 2 flacoane se vor elimina 52 ml, pentru 3 flacoane se vor elimina 78 ml, pentru 4 flacoane se vor elimina 104 ml). Alternativ, poate fi utilizată o pungă de perfuzie de 250 ml cu soluție de clorură de sodiu 0,45%, USP.

3. Extrageți 26 ml de Pyzchiva din fiecare flacon necesar și adăugați-l în punga de perfuzie de 250 ml. Volumul final din punga de perfuzie ar trebui să fie de 250 ml. Se amestecă ușor.

4. Examinați vizual soluția diluată înainte de administrare. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibil opace, modificări de culoare sau particule străine.

5. Administrați soluția diluată în decurs de minimum o oră. După diluare, perfuzia trebuie finalizată în decurs de 72 de ore, la o temperatură a camerei de până la 30 °C, de la diluarea în punga de perfuzie. Dacă este necesar, soluția perfuzabilă diluată poate fi păstrată la o temperatură cuprinsă între 2 °C şi 8 °C timp de maximum 1 lună, şi la o temperatură a camerei de până la 30 °C timp de încă 72 de ore după scoaterea de la frigider, inclusiv perioada de perfuzare.

6. Utilizați doar un set de perfuzie prevăzut cu filtru încorporat în linia de perfuzie, steril, apirogen, cu legare redusă de proteine (dimensiunea porilor de 0,2 microni).

7. Fiecare flacon este de unică folosință și orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1801/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 19 aprilie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml soluţie.

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml soluţie.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1к uman complet anti-interleukină (IL)-12/23 produs într-o linie celulară CHO, obţinut prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Soluţie injectabilă.

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Soluţie injectabilă.

Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis şi este formulată la pH 6,0 ± 0,3. Osmolalitatea soluţiei este de 320 ± 32 mOsm/kg.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Psoriazis în plăci

Pyzchiva este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A) (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Pyzchiva este indicat pentru tratamentul pacienţilor copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapii (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică (APs)

Pyzchiva, în monoterapie sau în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB) (vezi pct. 5.1).

Boala Crohn

Pyzchiva este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată spre severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentul convențional, fie la antagoniști TNFα, sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Pyzchiva este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea şi supravegherea unor medici cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecțiunilor pentru care are indicație Pyzchiva.

Pyzchiva este disponibil în seringi preumplute de 45 mg şi 90 mg pentru injecţie subcutanată, şi de aceea nu poate fi administrat copiilor şi adolescenţilor (cu greutatea < 60 kg) care necesită o doză mai mică decât o doză completă de 45 mg. Pentru administrarea unor doze mai mici de 45 mg, trebuie să se utilizeze alte produse care conțin ustekinumab.

Doze

Psoriazis în plăci

Posologia recomandată pentru Pyzchiva este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la interval de 12 săptămâni.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

*Pacienţi cu greutate corporală > 100 kg*

Pentru pacienţii cu o greutate corporală > 100 kg, doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg administrată 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la interval de 12 săptămâni. La aceşti pacienţi, a fost, de asemenea, eficace doza de 45 mg. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare (vezi pct. 5.1, Tabelul 4).

Artrită psoriazică (APs)

Posologia recomandată pentru Pyzchiva este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg la 4 săptămâni, şi apoi la interval de 12 săptămâni. Alternativ, la pacienţii cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Ustekinumab nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

*Copii şi adolescenţi*

Nu a fost stabilită siguranţa şi eficacitatea ustekinumab la copii cu psoriazis cu vârsta mai mică de 6 ani sau la copii cu artrită psoriazică cu vârsta mai mică de 18 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Doza recomandată de Pyzchiva la copii şi adolescenţi cu o greutate corporală de peste 60 kg este indicată mai jos (Tabelul 1). Pyzchiva trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

**Tabelul 1: Doza recomandată de ustekinumab în psoriazis la copii și adolescenți**

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea corporală în momentul administrării dozei** | **Doza recomandată** |
| ≥ 60 - ≤ 100 kg\* | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

\* Pyzchiva nu reprezintă o opţiune pentru pacienţii care necesită o doză mai mică de 45 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie să se utilizeze alte produse ustekinumab care oferă această opţiune.

Nu există nicio formă de dozaj pentru Pyzchiva care să permită dozajul în funcţie de greutatea corporală pentru copii şi adolescenţi cu greutatea de sub 60 kg.

În cazul pacienţilor cu greutatea mai mică de 60 kg, dozajul trebuie efectuat cu precizie pe bază de mg/kg utilizând un alt produs care conține ustekinumab, o soluţie injectabilă de 45 mg în flacoane ce asigură dozarea în funcţie de greutate. Numai în cazul pacienţilor cu o greutate corporală de 60 kg sau peste se poate efectua un dozaj cu o seringă preumplută cu doză fixă de Pyzchiva.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă niciun răspuns până la 28 de săptămâni de tratament.

Boală Crohn

Ca parte a schemei de tratament, prima doză de Pyzchiva se administrează intravenos. Pentru doza schemei de tratament intravenos, vezi pct. 4.2 din RCP-ul Pyzchiva 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Prima administrare subcutanată de 90 mg Pyzchivatrebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Pacienții care răspund inadecvat la 8 săptămâni după administrarea subcutanată a primei doze, pot primi o a doua doză subcutanată în acest moment (vezi pct. 5.1).

Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la interval de 12 săptămâni pot beneficia de o creștere a frecvenței administrării la interval de 8 săptămâni (vezi pct. 5.1, pct. 5.2).

Ulterior, pacienții pot beneficia de administrarea la interval de 8 săptămâni sau de 12 săptămâni, în conformitate cu evaluarea clinică (vezi pct. 5.1).

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficii terapeutice după 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție IV sau după 16 săptămâni de la trecerea la doza de întreținere administrată la interval de 8 săptămâni.

Terapia cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuată în timpul tratamentului cu Pyzchiva. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu Pyzchiva, doza de corticosteroizi se poate reduce sau terapia se poate întrerupe, în conformitate cu standardul de îngrijire.

În boala Crohn, dacă tratamentul este întrerupt, reluarea tratamentului cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni este sigură și eficientă.

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

*Insuficiență renală și hepatică*

Ustekinumab nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea ustekinumab în tratamentul bolii Crohn la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pyzchiva 45 mg şi 90 mg seringi preumplute sunt destinate exclusiv injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparţinătorul acestuia pot injecta Pyzchiva, dacă medicul stabileşte că această acţiune este adecvată. Totuşi, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienţilor. Pacienţii sau aparţinătorii acestora trebuie instruiţi să injecteze cantitatea prescrisă de Pyzchiva, potrivit indicaţiilor din prospect. Instrucţiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

Pentru instrucţiuni suplimentare pentru preparare şi precauţii speciale de manipulare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Infecţie activă, cu importanţă clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

Infecţii

Ustekinumab poate avea potenţialul de a creşte riscul infecţiilor şi de a reactiva infecţiile latente.

În studiile clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă la pacienții cu psoriazis, au fost observate infecţii grave bacteriene, fungice şi virale la pacienţii care au fost tratați cu ustekinumab (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv reactivarea tuberculozei, alte infecții bacteriene oportuniste (inclusiv infecții micobacteriene atipice, meningita cauzată de listeria, pneumonia cauzată de legionella și nocardioză), infecții fungice oportuniste, infecții virale oportuniste (inclusiv encefalita cauzată de herpes simplex 2) și infecții parazitare (inclusiv toxoplasmoză oculară) la pacienţii cărora li se administrează ustekinumab.

Utilizarea medicamentului ustekinumab trebuie făcută cu precauţie la pacienţii cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu ustekinumab, pacienţii trebuie evaluaţi pentru infecţia tuberculoasă. ustekinumab nu trebuie administrat pacienţilor cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecţiei tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de ustekinumab. De asemenea, la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu ustekinumab. Pacienţii care utilizează ustekinumab trebuie monitorizaţi atent pentru semne şi simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului şi după tratament.

Pacienţii trebuie instruiţi să ceară sfatul medicului dacă observă semne şi simptome sugestive ale unei infecţii. Dacă un pacient dezvoltă o infecţie severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat şi ustekinumab nu mai trebuie administrat până la dispariţia infecţiei.

Afecţiuni maligne

Medicamentele imunosupresoare precum ustekinumab au potenţial de a creşte riscul de afecţiuni maligne. Unii dintre pacienţii care au utilizat ustekinumab în studii clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă, au dezvoltat afecţiuni maligne cutanate şi necutanate (vezi pct. 4.8). Riscul de afecțiuni maligne poate fi mai mare la pacienții cu psoriazis care au fost tratați cu alte medicamente biologice în perioada de evoluție a bolii.

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienţi cu antecedente de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienţii care dezvoltă afecţiuni maligne în timpul tratamentului cu ustekinumab. Din acest motiv utilizarea medicamentului ustekinumab la aceşti pacienţi trebuie făcută cu precauţie.

Toţi pacienţii, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienţii cu antecedente medicale de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA, trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului de piele (vezi pct. 4.8).

Reacţii de hipersensibilitate respiratorii şi sistemice

*Sistemice*

După punerea pe piaţă au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia şi angioedemul. Dacă apare o reacţie anafilactică sau o altă reacţie de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată, iar administrarea ustekinumab trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

*Respiratorii*

În timpul utilizării ustekinumab după aprobarea de punere pe piaţă, au fost raportate cazuri de alveolită alergică, pneumonie eozinofilică și pneumonie organizată non-infecțioasă. Prezentările clinice au inclus tuse, dispnee și infiltraţii interstițiale după administrarea a una până la trei doze. Urmările grave au inclus insuficiență respiratorie și spitalizare prelungită. Îmbunătățirea stării de sănătate a fost raportată după întreruperea administrării ustekinumab și, în unele cazuri, după administrarea de corticosteroizi. Dacă infecția a fost exclusă și diagnosticul este confirmat, administrarea ustekinumab trebuie întreruptă și trebuie iniţiat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

Evenimente cardiovasculare

Au fost raportate evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral, la pacienții cu psoriazis expuși la ustekinumab în cadrul unui studiu observațional post punere pe piaţă. În timpul tratamentului cu ustekinumab trebuie evaluați periodic factorii de risc pentru boli cardiovasculare.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu ustekinumab. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienţii cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii la pacienţii cărora li se administrează ustekinumab. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt timp de cel puțin 15 săptămâni după ultima doză şi poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informaţii suplimentare şi îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Pacienţii care utilizează ustekinumab pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri non-vii.

Tratamentul pe termen lung cu ustekinumab nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresoare concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. Este necesară prudenţă când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu ustekinumab sau când se face trecerea de la alte medicamente biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nu a fost evaluat la pacienţii care au efectuat imunoterapie pentru alergie. Nu se cunoaşte dacă ustekinumab poate influenţa imunoterapia pentru alergie.

Afecţiuni cutanate grave

La pacienţii cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenţi la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative. Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. Tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt dacă se suspectează o reacţie adversă la medicament.

Afecțiuni asociate lupusului

Au fost raportate cazuri de afecțiuni asociate lupusului în cazul pacienților tratați cu ustekinumab, inclusiv lupus eritematos cutanat și sindrom similar lupusului. Dacă apar leziuni, în special în zonele pielii care sunt expuse la soare sau dacă leziunile sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă diagnosticul de afecțiune asociată lupusului este confirmat, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

În general, comparativ cu pacienţii mai tineri, la pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste, care au utilizat ustekinumab nu s-au observat diferenţe în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea medicamentului în cadrul studiilor clinice pentru indicațiile aprobate; cu toate acestea, numărul de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceştia au un răspuns diferit comparativ cu pacienţii mai tineri. Deoarece la populaţia vârstnică există în general o incidenţă mai crescută a infecţiilor, se recomandă prudenţă în tratamentul vârstnicilor.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu ustekinumab.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct.4.4 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populaţie de pacienţi din studii clinice de fază 3, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienţii cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacţiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că minim 100 pacienţi (> 5% din populaţia studiată) cărora li s-au administrat concomitent cu aceste medicamente, pe durata a minim 90% din perioada studiului. Farmacocinetica ustekinumab nu a fost influenţată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS, 6-mercaptopurină, azatioprină şi corticosteroizi orali la pacienții cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă sau de expunerea anterioară la agenţi anti-TNFα în cazul pacienților cu artrită psoriazică sau boală Crohn sau de expunerea anterioară la terapiile biologice (adică agenți anti-TNFα și/sau vedolizumab) în cazul pacienților cu colită ulcerativă.

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienţii care utilizează concomitent medicamente metabolizate prin intermediul CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea medicamentului ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și cele pentru colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puțin 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Datele dintr-un număr moderat de sarcini, colectate prospectiv în urma expunerii la ustekinumab, cu rezultate cunoscute, incluzând peste 450 de sarcini expuse în primul trimestru, nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore la nou-născut.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra naşterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă este limitată. Ca o măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea ustekinumab în timpul sarcinii.

Ustekinumab traversează bariera placentară și a fost depistat în serul sugarilor născuți de către paciente cărora li s-a administrat ustekinumab în timpul sarcinii. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt, însă riscul de infecție la sugarii expuși *in utero* la ustekinumab ar putea fi mai mare după naștere.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, în particular, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Alăptarea

Datele limitate din literatura de specialitate publicată arată că ustekinumab se excretă în laptele matern uman în cantităţi foarte mici. Nu se cunoaşte dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariţie a reacţiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptaţi, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului şi până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea tratamentului cu ustekinumab, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului faţă de beneficiul tratamentului cu ustekinumab pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilităţii la om (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Ustekinumab nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacţii adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienţii adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost nazofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi uşoare şi nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacţie adversă raportată pentru ustekinumab a fost de tipul reacţiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4). Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranţă descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 14 studii de fază 2 şi fază 3 efectuate la 6709 pacienţi (4135 cu psoriazis şi/sau artrită psoriazică, 1749 cu boala Crohn și 825 de pacienți cu colită ulcerativă). Acestea includ expunere la ustekinumab în perioada controlată și necontrolată a studiilor clinice timp de minimum 6 luni sau 1 an (4577 și 3253 pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă) și cu o expunere timp de minimum 4 sau 5 ani (1482 şi respectiv 838 de pacienţi cu psoriazis).

Tabelul 2 prezintă lista reacţiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă la adulți, precum şi reacţiile adverse raportate după punerea pe piaţă. Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi după frecvenţă, folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 2: Lista reacţiilor adverse**

| **Aparate, Sisteme şi Organe** | **Frecvenţă: Reacţii adverse** |
| --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Frecvente: Infecţii ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzită  Mai puţin frecvente: Celulită, infecţii dentare, herpes zoster, infecţii ale căilor respiratorii inferioare, infecţii virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puţin frecvente: Reacţii de hipersensibilitate (inclusiv erupţie cutanată tranzitorie, urticarie)  Rare: Reacţii de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem) |
| Tulburări psihice | Mai puţin frecvente: Depresie |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente: Ameţeli, cefalee  Mai puţin frecvente: Paralizie facială |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Frecvente: Durere orofaringeală  Mai puţin frecvente: Congestie nazală  Rare: Alveolită alergică, pneumonie eozinofilică  Foarte rare: Pneumonie organizată\* |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente: Diaree, greaţă, vărsături |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Frecvente: Prurit  Mai puţin frecvente: Psoriazis pustular, exfoliere cutanată, acnee  Rare: Dermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizare  Foarte rare: Pemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Frecvente: Durere de spate, mialgie, artralgie  Foarte rare: Sindrom similar lupusului |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Frecvente: Fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării  Mai puţin frecvente: Reacţii la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, induraţie, tumefacţie şi prurit), astenie |
| \* Vezi pct. 4.4, Reacții de hipersensibilitate sistemice și respiratorii. | |

Descrierea anumitor reacţii adverse

Infecţii

În studiile placebo controlate efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, frecvențele infecțiilor sau infecțiilor grave au fost similare între pacienţii trataţi cu ustekinumab şi cei la care s-a administrat placebo. În perioada placebo controlată din cadrul acestor studii clinice, frecvența infecțiilor a fost de 1,36 per pacient-an de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab, şi de 1,34 la pacienţii la care s-a administrat placebo. Infecţiile grave au apărut cu o frecvență de 0,03 per pacient-an de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (30 de infecţii grave la 930 pacient-ani de urmărire) şi 0,03 la pacienţii cărora li s-a administrat placebo (15 infecţii grave la 434 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boala Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11581 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Frecvenţa de apariţie a infecţiilor a fost de 0,91 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab şi frecvenţa infecţiilor grave a fost de 0,02 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (199 infecţii grave la 11581 pacient-ani de urmărire); infecţiile grave raportate au inclus pneumonie, abces anal, celulită, diverticulită, gastroenterită și infecții virale.

În studiile clinice, pacienţii cu tuberculoză latentă care au fost trataţi concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecţiuni maligne

În perioada placebo controlată din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn şi colită ulcerativă, incidenţa afecţiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,11 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienţii trataţi cu ustekinumab (1 pacient la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,23 pentru pacienţii cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 434 pacient-ani de urmărire). Incidenţa cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,43 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (4 pacienţi la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,46 la pacienţii care au utilizat placebo (2 pacienţi la 433 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn şi colită ulcerativă, reprezentând 11561 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn şi 1,0 ani pentru studiile la pacienţi cu colită ulcerativă. Au fost raportate afecţiuni maligne, excluzând cancerele cutanate de alt tip decât melanomul malign, la 62 pacienţi la 11561 pacient-ani de urmărire (incidenţă de 0,54 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab). Incidenţa afecţiunilor maligne raportată la pacienţii trataţi cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidenţa din populaţia generală (rata incidenţei standardizate = 0,93 [interval de încredere 95%; 0,71, 1,20], ajustată în funcţie de vârstă, sex şi rasă). Afecţiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, melanomul malign, cancerul colorectal şi neoplasmul mamar. Incidenţa cancerului cutanat de alt tip decât melanomul malign a fost de 0,49 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (56 de pacienţi la 11545 pacient-ani de urmărire). Raportul dintre pacienţii cu carcinom bazocelular și cei cu carcinom spinocelular (3:1) este comparabil cu raportul estimat în cadrul populaţiei generale (vezi pct. 4.4).

Reacţii de hipersensibilitate

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienţi cu psoriazis şi artrită psoriazică, erupţia cutanată tranzitorie şi urticaria au fost observate la < 1% dintre pacienţi (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

*Pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu psoriazis în plăci*

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul a două studii de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Primul studiu a fost efectuat la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, tratați pentru o perioadă de până la 60 de săptămâni și al doilea studiu a fost efectuat la 44 de pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, tratați pentru o perioadă de până la 56 de săptămâni. În general, evenimentele adverse raportate în cadrul acestor 2 studii cu date de siguranță de până la un an au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne şi simptome ale reacţiilor adverse şi trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Pyzchiva este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acţiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 şi IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 şi IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafaţa celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafaţa celulei. Prin urmare, este puţin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 şi/sau IL-23. IL-12 şi IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele şi celulele dendritice şi ambele citokine participă la funcţia imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) şi participă la diferenţierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 şi IL-23 a fost asociată cu boli imuno-mediate, cum sunt psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 şi IL-23, se presupune că ustekinumab îşi exercită efectele clinice în psoriazis, artrită psoriazică şi boală Crohn prin întreruperea căilor citokinelor Th1 şi Th17, care sunt importante în patologia acestor boli.

La pacienții cu boală Crohn tratamentul cu ustekinumab a avut ca rezultat o scădere a markerilor inflamatori inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale în timpul fazei de inducție, care s-au menținut ulterior pe parcursul fazei de întreținere. CRP a fost evaluată în timpul extinderii studiului și reducerile observate în timpul întreținerii au fost în general susținute până în săptămâna 252.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2), pacienţii adulți care au fost trataţi cu ustekinumab timp de minimum 3,5 ani au prezentat un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât şi la cel antitetanos, similar cu un grup de control cu psoriazis la care nu s-a utilizat tratament sistemic. Proporţii similare de pacienţi adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici şi antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienţilor trataţi cu ustekinumab şi la cei din grupul de control.

Eficacitate clinică

Psoriazis în plăci (adulți)

Siguranţa şi eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 1996 pacienţi în două studii clinice

randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe şi care erau selectaţi pentru fototerapie sau terapie sistemică. În plus, un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ, a comparat ustekinumab şi etanercept la pacienţii cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranţă, sau contraindicaţii la ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienţi. 53% dintre aceşti pacienţi erau fie rezistenţi, fie intoleranţi, fie aveau o contraindicaţie la altă terapie sistemică. Pacienţii randomizaţi pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 şi 4, urmată de aceeaşi doză la interval de 12 săptămâni. Pacienţii randomizaţi pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 şi 4 au fost trecuţi la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 şi 16, urmate de doze la interval de 12 săptămâni. Pacienţii randomizaţi iniţial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafaţă afectată şi de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătăţirea PASI cu minimum 75% faţă de valoarea iniţială) în săptămânile 28 şi 40 au fost re-randomizaţi pentru a primi ustekinumab la interval de 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienţii care au fost re-randomizaţi pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu dozajul lor iniţial când au suferit o pierdere de minimum 50% din ameliorarea PASI obţinută în săptămâna 40. Toţi pacienţii au fost urmăriţi până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienţi. 61% dintre aceşti pacienţi erau fie rezistenţi, fie intoleranţi, fie aveau o contraindicaţie la altă terapie sistemică. Pacienţii care au fost randomizaţi pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 şi 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienţii randomizaţi să primească placebo în săptămânile 0 şi 4 au fost trecuţi la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 şi 16.

Toţi pacienţii au fost urmăriţi până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienţi cu forme clinice moderate până la severe care au răspuns inadecvat la, au avut intoleranţă la, sau au avut contraindicaţii pentru alte tratamente sistemice, şi a comparat eficacitatea ustekinumab faţă de etanercept şi a evaluat siguranţa ustekinumab şi etanercept. În cursul perioadei controlate activ a studiului, de 12 săptămâni, pacienţii au fost randomizaţi să primească etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), ustekinumab 45 mg în săptămânile 0 şi 4, sau ustekinumab 90 mg în săptămânile 0 şi 4.

Caracteristicile iniţiale ale bolii au fost în general comparabile pentru toate grupele de tratament în studiile de psoriazis 1 şi 2, cu un scor PASI iniţial median de la 17 la 18, o arie a suprafeţei corporale iniţială mediană (ASC ≥ 20) şi un Indice Dermatologic al Calităţii Vieţii (IDCV) mediu variind de la 10 la 12. Aproximativ o treime (Studiul 1 pentru psoriazis) şi un sfert (Studiul 2 pentru psoriazis) dintre subiecţi au avut Artrită Psoriazică (APs). Un grad similar de severitate a bolii a fost de asemenea observat în Studiul 3 pentru psoriazis.

Criteriul final principal de evaluare din aceste studii a fost proporţia de pacienţi care au atins răspunsul PASI 75 faţă de valoarea iniţială, în săptămâna 12 (vezi Tabelele 3 şi 4).

**Tabelul 3: Rezumatul răspunsului clinic în Studiul 1 pentru Psoriazis (PHOENIX 1) şi Studiul 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Săptămâna 12  2 doze (Săptămâna 0 şi Săptămâna 4) | | | Săptămâna 28  3 doze (Săptămâna 0, Săptămâna 4 şi Săptămâna 16) | |
|  | PBO | 45 mg | 90 mg | 45 mg | 90 mg |
| **Studiul 1 pentru Psoriazis** |  |  |  |  |  |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 255 | 255 | 256 | 250 | 243 |
| Răspuns PASI 50 N (%) | 26 (10%) | 213 (84%)a | 220 (86%)a | 228 (91%) | 234 (96%) |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 8(3%) | 171 (67%)a | 170 (66%)a | 178 (71%) | 191 (79%) |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 5 (2%) | 106 (42%)a | 94 (37%)a | 123 (49%) | 135 (56%) |
| EGMb liber sau minimal N (%) | 10 (4%) | 151 (59%)a | 156 (61%)a | 146 (58%) | 160 (66%) |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 166 | 168 | 164 | 164 | 153 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 6 (4%) | 124 (74%) | 107 (65%) | 130 (79%) | 124 (81%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg | 89 | 87 | 92 | 86 | 90 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 2 (2%) | 47 (54%) | 63 (68%) | 48 (56%) | 67 (74%) |
|  |  |  |  |  |  |
| **Studiul 2 pentru Psoriazis** |  |  |  |  |  |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 410 | 409 | 411 | 397 | 400 |
| Răspuns PASI 50 N (%) | 41 (10%) | 342 (84%)a | 367 (89%)a | 369 (93%) | 380 (95%) |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 15 (4%) | 273 (67%)a | 311 (76%)a | 276 (70%) | 314 (79%) |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 3 (1%) | 173 (42%)a | 209 (51%)a | 178 (45%) | 217 (54%) |
| EGM b liber sau minimal N (%) | 18 (4%) | 277 (68%)a | 300 (73%)a | 241 (61%) | 279 (70%) |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 290 | 297 | 289 | 287 | 280 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 12 (4%) | 218 (73%) | 225 (78%) | 217 (76%) | 226 (81%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg | 120 | 112 | 121 | 110 | 119 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 3 (3%) | 55 (49%) | 86 (71%) | 59 (54%) | 88 (74%) |
| a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu placebo (PBO)  b EGM = Evaluarea Globală a Medicului | | | | | |

**Tabelul 4: Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul 3 pentru psoriazis** | | |
| Etanercept  24 de doze  (50 mg de două ori pe săptămână) | Ustekinumab  2 doze (Săptămâna 0 şi Săptămâna 4) | |
| 45 mg | 90 mg |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 347 | 209 | 347 |
| Răspuns PASI 50 N (%) | 286 (82%) | 181 (87%) | 320 (92%)a |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 197 (57%) | 141 (67%)b | 256 (74%)a |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 80 (23%) | 76 (36%)a | 155 (45%)a |
| EGM liber sau minimal N (%) | 170 (49%) | 136 (65%)a | 245 (71%)a |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 251 | 151 | 244 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 154 (61%) | 109 (72%) | 189 (77%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg | 96 | 58 | 103 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 43 (45%) | 32 (55%) | 67 (65%) |
| a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu etanercept  b p = 0,012 pentru ustekinumab 45 mg comparativ cu etanercept | | | |

În Studiul 1 pentru Psoriazis menţinerea PASI 75 a fost în mod semnificativ superioară în grupul de tratament continuu comparativ cu grupul cu tratament întrerupt (p < 0,001). Rezultate asemănătoare au fost observate cu fiecare doză de ustekinumab. La 1 an (în săptămâna 52), 89% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75 comparativ cu 63% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului) (p < 0,001). La 18 luni (în săptămâna 76), 84% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75, comparativ cu 19% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului). La 3 ani (în săptămâna 148), 82% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75. La 5 ani (săptămâna 244), 80% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75.

La pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo, şi care au reînceput tratamentul lor iniţial cu ustekinumab după pierderea a ≥ 50% din ameliorarea PASI, 85% dintre aceştia au avut un nou răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reînceperea terapiei.

În Studiul 1 pentru Psoriazis, la săptămâna 2 şi săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari faţă de nivelul de bază în IDCV (Indice Dermatologic al Calităţii Vieţii) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo. Ameliorarea a fost menţinută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 4 şi 12, care au fost menţinute până în săptămâna 24. În Studiul 1 pentru Psoriazis, ameliorările din psoriazisul unghial (Indice de Severitate al Psoriazisului Unghial), componentele fizice şi mentale ale scorurilor SF-36 şi Scala Analog Vizuală a Pruritului (SAV) au fost de asemenea semnificative la fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În Studiul 2 pentru Psoriazis, Scala de Anxietate şi Depresie în Spital (SADS) şi Chestionarul Limitărilor în Muncă (CLM) au fost de asemenea în mod semnificativ îmbunătăţite în fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo.

Artrită psoriazică (APs) (adulți)

La pacienţii adulţi cu APs activă, s-a demonstrat că tratamentul cu ustekinumab îmbunătăţeşte semnele şi simptomele, funcţia fizică şi calitatea vieţii corelată cu starea de sănătate şi reduce rata de progresie a leziunilor articulaţiilor periferice.

Siguranţa şi eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 927 pacienţi în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu‑orb, controlate cu placebo, la pacienţi cu APs activă (≥ 5 articulaţii inflamate şi ≥ 5 articulaţii sensibile) în ciuda terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB).

Pacienţii din aceste studii aveau un diagnostic de APs de minimum 6 luni. Au fost înrolaţi pacienţi cu fiecare subtip de APs, inclusiv cu artrită poliarticulară fără dovezi de noduli reumatoizi (39%), spondilită cu artrită periferică (28%), artrită periferică asimetrică (21%), implicare interfalangeală distală (12%) şi artrită mutilantă (0,5%). Peste 70% şi 40% dintre pacienţii din ambele studii aveau entezită şi respectiv dactilită la momentul iniţial. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi tratament cu ustekinumab 45 mg, 90 mg, sau placebo, subcutanat, în Săptămânile 0 şi 4, urmat de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w). Aproximativ 50% dintre pacienţi au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână).

În Studiul 1 pentru APs (PSUMMIT I) şi Studiul 2 pentru APs (PSUMMIT II), 80% şi respectiv 86% dintre pacienţi au fost trataţi anterior cu MARMB. În Studiul 1, tratamentul anterior cu agenţi antifactor de necroză tumorală (TNF)α nu a fost permis. În studiul 2, majoritatea pacienţilor (58%, n = 180) au fost trataţi anterior cu unul sau mai mulţi agenţi anti-TNFα, iar peste 70% dintre aceştia au întrerupt tratamentul cu anti-TNFα din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranţei în orice moment.

*Semne şi simptome*

Tratamentul cu ustekinumab a condus la îmbunătăţiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Criteriul de evaluare final principal a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 20 (Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 24. Rezultatele principale referitoare la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 5 de mai jos.

**Tabelul 5: Numărul de pacienţi care au obţinut un răspuns clinic în Studiul 1 pentru artrita psoriazică (PSUMMIT I) şi în Studiul 2 (PSUMMIT II) în Săptămâna 24**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul 1 pentru artrita psoriazică** | | | **Studiul 2 pentru artrita psoriazică** | | |
|  | **PBO** | **45 mg** | **90 mg** | **PBO** | **45 mg** | **90 mg** |
| **Numărul de pacienţi randomizaţi** | **206** | **205** | **204** | **104** | **103** | **105** |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 47 (23%) | 87 (42%)a | 101 (50%)a | 21 (20%) | 45 (44%)a | 46 (44%)a |
| Răspuns ACR 50, N (%) | 18 (9%) | 51 (25%)a | 57 (28%)a | 7 (7%) | 18 (17%)b | 24 (23%)a |
| Răspuns ACR 70, N (%) | 5 (2%) | 25 (12%)a | 29 (14%)a | 3 (3%) | 7 (7%)c | 9 (9%)c |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 146 | 145 | 149 | 80 | 80 | 81 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 16 (11%) | 83 (57%)a | 93 (62%)a | 4 (5%) | 41 (51%)a | 45 (56%)a |
| Răspuns PASI 90, N (%) | 4 (3%) | 60 (41%)a | 65 (44%)a | 3 (4%) | 24 (30%)a | 36 (44%)a |
| Răspuns combinat PASI 75 şi ACR 20, N (%) | 8 (5%) | 40 (28%)a | 62 (42%)a | 2 (3%) | 24 (30%)a | 31 (38%)a |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Numărul de pacienţi ≤ 100 kg** | 154 | 153 | 154 | 74 | 74 | 73 |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 39 (25%) | 67 (44%) | 78 (51%) | 17 (23%) | 32 (43%) | 34 (47%) |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 105 | 105 | 111 | 54 | 58 | 57 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 14 (13%) | 64 (61%) | 73 (66%) | 4 (7%) | 31 (53%) | 32 (56%) |
| **Numărul de pacienţi > 100 kg** | 52 | 52 | 50 | 30 | 29 | 31 |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 8 (15%) | 20 (38%) | 23 (46%) | 4 (13%) | 13 (45%) | 12 (39%) |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 41 | 40 | 38 | 26 | 22 | 24 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 2 (5%) | 19 (48%) | 20 (53%) | 0 | 10 (45%) | 13 (54%) |
| a p < 0,001  b p < 0,05  c p = NS  d Numărul de pacienţi cu afectare cutanată cauzată de psoriazis ≥ 3% ASC la momentul iniţial | | | | | | |

Răspunsurile ACR 20, 50 şi 70 s-au îmbunătăţit în continuare sau s-au menţinut până în Săptămâna 52 (Studiul 1 şi 2 în APs) şi Săptămâna 100 (Studiul 1 în APs). În Studiul 1 în APs, un procent de 57% şi 64% au obţinut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 100 pentru 45 mg şi respectiv 90 mg. În Studiul 2 în APs, un procent de 47% şi 48% au obţinut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 52 pentru 45 mg şi respectiv 90 mg.

Procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns conform criteriilor modificate de răspuns în APs (PsARC) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Răspunsurile PsARC s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100. Un procent mai mare de pacienţi trataţi cu ustekinumab şi care aveau spondilită însoţită de artrită periferică ca prezentare primară, au demonstrat o îmbunătăţire de 50 şi 70 de procente a scorului Indicelui Bath de activitate în spondilita anchilozantă (BASDAI), comparativ cu placebo, în Săptămâna 24.

Răspunsurile observate în grupurile de tratament cu ustekinumab au fost similare atât la pacienţii care primeau terapie simultană cu MTX cât şi la cei fără terapie simultană cu MTX şi s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100. Pacienţii trataţi anterior cu agenţi anti‑TNFα şi care au utilizat ustekinumab au obţinut un răspuns mai bun în Săptămâna 24 comparativ cu pacienţii care au utilizat placebo (răspunsul ACR 20 în Săptămâna 24 pentru dozele de 45 mg şi 90 mg a fost de 37% şi respectiv 34%, comparativ cu placebo 15%; p < 0,05), iar răspunsurile s-au menţinut până în Săptămâna 52.

În Studiul 1 în APs, în săptămâna 24, la pacienţii cu entezită şi/sau dactilită la momentul iniţial, s-a observat o îmbunătăţire semnificativă a scorului pentru entezită şi dactilită la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În studiul 2 în APs, în Săptămâna 24, s-a observat o îmbunătăţire semnificativă a scorului pentru entezită şi o îmbunătăţire numerică (fără semnificaţie statistică) a scorului pentru dactilită la grupul tratat cu ustekinumab 90 mg (p = NS) comparativ cu placebo. Îmbunătăţirile scorurilor pentru entezită şi dactilită s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

*Răspuns radiologic*

Leziunile structurale la nivelul mâinilor şi picioarelor au fost exprimate prin modificarea scorului total van der Heijde-Sharp (scorul vdH-S), modificat pentru APs prin adăugarea articulaţiilor interfalangiene distale de la mână, comparativ cu momentul iniţial. S-a efectuat o analiză integrată pre-specificată ce a combinat date de la 927 subiecţi din Studiul 1 şi 2 în APs. Ustekinumab a demonstrat o scădere statistic semnificativă a ratei de progresie a leziunilor structurale comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea de la momentul iniţial până la Săptămâna 24 a scorului total modificat vdH-S (scorul mediu ± DS a fost de 0,97 ± 3,85 în grupul placebo comparativ cu 0,40 ± 2,11 şi 0,39 ± 2,40 în grupurile de tratament cu ustekinumab 45 mg (p < 0,05) şi, respectiv 90 mg (p < 0,001). Acest efect a fost determinat de Studiul 1 pentru APs. Efectul este considerat demonstrat indiferent de utilizarea concomitentă de MTX şi s-a menţinut până în Săptămânile 52 (analiza integrată) şi 100 (Studiul 1 pentru APs).

*Funcţia fizică şi calitatea vieţii corelată cu starea de sănătate*

Pacienţii trataţi cu ustekinumab au demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice conform evaluării din Săptămâna 24 prin intermediul Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate – Indicele de Dizabilitate (HAQ-DI). Procentul de pacienţi care au obţinut o îmbunătăţire clinic semnificativă a scorului HAQ-DI faţă de momentul iniţial a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătăţirea scorului HAQ-DI comparativ cu momentul iniţial s-a menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

În săptămâna 24, a existat o îmbunătăţire semnificativă a scorurilor DLQI la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, care s-a menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

În Studiul 2 pentru APs a existat o îmbunătăţire semnificativă a scorurilor la Evaluarea Funcţională a terapiei pentru boli cronice - Fatigabilitate (FACIT-F) la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Procentul de pacienţi care a obţinut o îmbunătăţire clinic semnificativă a scorului pentru fatigabilitate (4 puncte la FACIT-F) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătăţirile scorurilor FACIT s-au menţinut până în Săptămâna 52.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor cu ustekinumab la toate subgrupele de copii şi adolescenţi cu artrită idiopatică juvenilă (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

*Psoriazis în plăci la copii și adolescenți*

S-a demonstrat că ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, precum și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci.

*Pacienții adolescenți (cu vârste între 12 și 17 ani)*

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 110 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (CADMUS). Pacienții au fost randomizați să primească fie placebo (n = 37) sau doza recomandată de ustekinumab (vezi pct. 4.2; n = 36) sau jumătate din doza recomandată de ustekinumab (n = 37), prin injectare subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (o dată la 12 săptămâni). În săptămâna 12, pacienții la care s-a administrat placebo au fost trecuți pe ustekinumab.

Pacienții cu scor PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 și implicare de minimum 10% ASC, care s-au încadrat pentru terapie sistemică sau fototerapie au fost eligibili pentru studiu. Aproximativ 60% dintre pacienți aveau o expunere anterioară la terapie sistemică sau fototerapie convențională. Aproximativ 11% dintre pacienți aveau expunere anterioară la medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care au atins un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) în Săptămâna 12. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus PASI 75, PASI 90, modificarea față de valoarea inițială a Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) la copii şi adolescenţi, modificarea față de valoarea inițială a scorului total al PedsQL (Inventarul privind calitatea vieții la copii și adolescenți) în săptămâna 12. În săptămâna 12, pacienții tratați cu ustekinumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a calității vieții corelate cu psoriazisul și starea de sănătate, comparativ cu placebo (Tabelul 6).

Toți pacienții au fost urmăriți pentru eficacitate timp de până la 52 săptămâni după prima administrare a medicamentului de studiu. În săptămâna 4, la prima vizită după momentul inițial, proporția de pacienți cu un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) și proporția care a obținut PASI 75 a indicat o delimitare între grupul tratat cu ustekinumab și grupul placebo, atingând un scor maxim în Săptămâna 12. Îmbunătățirea scorurilor PGA, PASI, IDCV și PedsQL s-a menținut până în Săptămâna 52 (Tabelul 6).

**Tabelul 6: Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în Săptămâna 12 și Săptămâna 52**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studiul pentru psoriazis la copii și adolescenți (CADMUS)**  **(cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani)** | | | | |
|  | **Săptămâna 12** | | **Săptămâna 52** | |
| Placebo | Doza recomandată de ustekinumab | | Doza recomandată de ustekinumab |
| N (%) | N (%) | | N (%) |
| Pacienți randomizați | 37 | 36 | | 35 |
| **PGA** | | | | |
| PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1) | 2 (5,4%) | 25 (69,4%)a | | 20 (57,1%) |
| PGA de vindecare (0) | 1 (2,7%) | 17 (47,2%)a | | 13 (37,1%) |
| **PASI** | | | | |
| Responderi PASI 75 | 4 (10,8%) | 29 (80,6%)a | | 28 (80,0%) |
| Responderi PASI 90 | 2 (5,4%) | 22 (61,1%)a | | 23 (65,7%) |
| Responderi PASI 100 | 1 (2,7%) | 14 (38,9%)a | | 13 (37,1%) |
| **IDCV** | | | | |
| IDCV de 0 sau 1b | 6 (16,2%) | 18 (50,0%)c | | 20 (57,1%) |
| **PedsQL** | | | | |
| Modificarea față de valoarea inițială  Media (DS)d | 3,35 (10,04) | 8,03 (10,44)e | | 7,26 (10,92) |
| a p < 0,001  b IDCV: IDCV este un instrument dermatologic pentru a evalua efectul unei probleme la nivel cutanat asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate la pacienți copii și adolescenți, IDCV de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului,  c p = 0,002  d PedsQL: Scorul total PedsQL este un instrument general privind calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, dezvoltat pentru utilizare la pacienți copii și adolescenți. Pentru grupul placebo în Săptămâna 12, N = 36  e p = 0,028 | | | | |

În timpul perioadei controlate cu placebo până în Săptămâna 12, eficacitatea în cadrul grupului de tratament la doza recomandată, cât și în cadrul grupului tratat cu jumătate din doza recomandată a fost în general comparabilă la criteriul final de evaluare principal (69,4% și, respectiv 67,6%), deși au existat dovezi privind răspunsul corelat cu doza pentru criterii de eficacitate de nivel superior (de exemplu, PGA de vindecare (0), PASI 90). După Săptămâna 12, eficacitatea a fost, în general, superioară și mai bine susținută în grupul tratat cu doza recomandată, comparativ cu grupul tratat cu jumătate din doza recomandată, la care spre sfârșitul fiecărui interval de dozare de 12 săptămâni a fost mai frecvent observată o pierdere modestă a eficacității. Profilurile de siguranță ale dozei recomandate și ale unei jumătăți din doza recomandată au fost comparabile.

*Copii (6-11 ani)*

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 44 de pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, cu psoriazis în plăci, moderat până la sever, în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, deschis, cu un singur braț de tratament (CADMUS Jr.). Pacienții au fost tratați cu doza recomandată de ustekinumab (vezi secțiunea 4.2; n = 44) prin injectare subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w).

Pentru studiu au fost eligibili pacienții cu PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 și BSA de cel puțin 10%, care au fost candidați pentru terapie sistemică sau fototerapie. Aproximativ 43% dintre pacienți au fost expuși anterior unei terapii sistemice sau fototerapii convenționale. Aproximativ 5% dintre pacienți au fost expuși anterior la un tratament cu medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția pacienților care au obținut un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1) în săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus PASI 75, PASI 90 și modificarea nivelului de referință al indicelui dermatologic al calității vieții la copii (Children’s Dermatology Life Quality Index - CDLQI) în săptămâna 12. În săptămâna 12, subiecții tratați cu ustekinumab au prezentat îmbunătățiri clinic semnificative în ceea ce privește calitatea vieții legată de psoriazis și starea de sănătate (Tabelul 7).

Toți pacienții au fost monitorizați în ceea ce privește eficacitatea până la 52 de săptămâni de la prima administrare a agentului studiat. Proporția pacienților cu un scor PGA de vindecare (0) sau cu manifestări minime (1) în săptămâna 12 a fost de 77,3%. Eficacitatea (definită ca PGA de 0 sau 1) a fost observată încă de la prima vizită ulterioară nivelului de referință, în săptămâna 4, iar proporția subiecților care au obținut un scor PGA de 0 sau 1 a crescut până în săptămâna 16 și a rămas apoi relativ stabilă până în săptămâna 52. Îmbunătățirile PGA, PASI și CDLQI s-au menținut până în săptămâna 52 (Tabelul 7).

**Tabelul 7: Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în săptămâna 12 și în săptămâna 52**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studiu pediatric privind psoriazisul (CADMUS Jr.) (Vârsta între 6 și 11 ani)** | | | |
|  | **Săptămâna 12** | **Săptămâna 52** | |
| Doza recomandată de ustekinumab | Doza recomandată de ustekinumab |
| N (%) | N (%) |
| Pacienți participanți | 44 | 41 | |
| **PGA** | | | |
| PGA de vindecare (0) sau cu manifestări minime (1) | 34 (77,3%) | 31 (75,6%) | |
| PGA de vindecare (0) | 17 (38,6%) | 23 (56,1%) | |
| **PASI** | | | |
| Responderi PASI 75 | 37 (84,1%) | 36 (87,8%) | |
| Responderi PASI 90 | 28 (63,6%) | 29 (70,7%) | |
| Responderi PASI 100 | 15 (34,1%) | 22 (53,7%) | |
| **CDLQI**a | | | |
| Pacienți cu CDLQI > 1 la nivelul de referință | (N=39) | (N=36) | |
| CDLQI de 0 sau 1 | 24 (61,5%) | 21 (58,3%) | |
| a CDLQI: CDLQI este un instrument dermatologic de evaluare a efectului unei probleme de piele asupra calității vieții legate de starea de sănătate a populației pediatrice. Un CDLQI de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului. | | | | |

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă (Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constat din două studii cu inducție intravenoasă cu durata de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durata de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți. Criteriul final de evaluare principal pentru ambele studii de inducție a fost procentul de subiecți cu răspuns clinic (definit ca o scădere a scorului CDAI de ≥ 100 de puncte) în săptămâna 6. Datele referitoare la eficacitate au fost colectate și analizate până în săptămâna 8 pentru ambele studii. A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare, aminosalicilați și antibiotice, iar 75% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. În ambele studii, pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi pct. 4.2 din RCP-ul Pyzchiva 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă), o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

Pacienții din UNITI-1 au înregistrat eșec sau au dezvoltat intoleranță la terapia anterioară anti-TNFα. Aproximativ 48% dintre pacienții au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNFα, iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNFα. În acest studiu, 29,1% dintre pacienți au avut un răspuns inițial inadecvat (non-responderi primari), 69,4% au răspuns, dar au pierdut răspunsul (non-responderi secundari), iar 36,4% au demonstrat intoleranță la terapiile anti-TNFα.

Pacienții din UNITI-2 au înregistrat eșec la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi sau imunomodulatoare, și fie nu fuseseră tratați anterior cu anti-TNFα (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNFα (31,4%).

În ambele studii UNITI-1 și UNITI-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns și remisiune clinică în grupul tratat cu ustekinumab comparativ cu placebo (tabelul 8). Răspunsul și remisiunea clinică au fost semnificative chiar începând din săptămâna 3 la pacienții tratați cu ustekinumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 8. În aceste studii de inducție, eficacitatea a fost mai mare și mai bine susținută în grupul tratat la doze în trepte comparativ cu grupul tratat la doza de 130 mg, și prin urmare pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

**Tabelul 8: Inducerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiile UNITI-1 și UNITI 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **UNITI-1***\** | | **UNITI-2***\*\** | |
|  | **Placebo**  **N** **=** **247** | **Doza recomandată de ustekinumab**  **N** **=** **249** | **Placebo**  **N** **=** **209** | **Doza recomandată de ustekinumab**  **N = 209** |
| Remisiune clinică, săptămâna 8 | 18 (7,3%) | 52 (20,9%)a | 41 (19,6%) | 84 (40,2%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 6 | 53 (21,5%) | 84 (33,7%)b | 60 (28,7%) | 116 (55,5%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 8 | 50 (20,2%) | 94 (37,8%)a | 67 (32,1%) | 121 (57,9%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 3 | 67 (27,1%) | 101 (40,6%)b | 66 (31,6%) | 106 (50,7%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 6 | 75 (30,4%) | 109 (43,8%)b | 81 (38,8%) | 135 (64,6%)a |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca scăderea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică  Răspunsul de 70 puncte este definit ca o scădere a scorului CDAI cu minimum 70 de puncte  \* Pacienți cu eșec la terapii anti-TNFα  \*\* Pacienți cu eșec la terapii convenționale  a p < 0,001  b p < 0,01 | | | | |

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de tratament cu ustekinumab în studiile UNITI-1 și UNITI-2. Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza un tratament de întreținere administrat subcutanat ce consta fie din ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere recomandată, vezi pct. 4.2).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au menținut remisiunea clinică și răspunsul în grupurile de tratament cu ustekinumab, comparativ cu grupul placebo, în săptămâna 44 (vezi tabelul 9).

**Tabelul 9: Menținerea răspunsului clinic și al remisiunii în studiul IM-UNITI (săptămâna 44; 52 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo\***  **N** **=** **131†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 8 săptămâni N** **=** **128†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 12 săptămâni**  **N** **=** **129†** |
| Remisiune clinică | 36% | 53%a | 49%b |
| Răspuns clinic | 44% | 59%b | 58%b |
| Remisiune clinică în absența corticosteroizilor | 30% | 47%a | 43%c |
| Remisiune clinică la pacienții: |  |  |  |
| în remisiune la începutul terapiei de întreținere | 46% (36/79) | 67% (52/78)a | 56% (44/78) |
| proveniți din studiul CRD3002‡ | 44% (31/70) | 63% (45/72)c | 57% (41/72) |
| netratați anterior cu Anti-TNFα | 49% (25/51) | 65% (34/52)c | 57% (30/53) |
| proveniți din studiul CRD3001§ | 26% (16/61) | 41% (23/56) | 39% (22/57) |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca reducerea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică  \* Pacienții din grupul placebo erau pacienți care au răspuns la ustekinumab și care au fost randomizați să utilizeze placebo la inițierea terapiei de întreținere.  † Pacienți care au avut un răspuns clinic de 100 de puncte la ustekinumab la începutul terapiei de întreținere  ‡ Pacienți care au eșuat la terapia convențională dar nu și la terapia cu anti-TNFα  § Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNFα  a p < 0,01  b p < 0,05  c nominal semnificativ (p < 0,05) | | | |

În studiul IM-UNITI, 29 din 129 pacienți nu au menținut răspunsul la ustekinumab atunci când au primit tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a primi ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI ≥ 220 de puncte și o creștere de ≥ 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă de 41,4% dintre pacienți la 16 săptămâni după ajustarea dozei.

Pacienții care nu au înregistrat răspuns clinic la inducția cu ustekinumab în săptămâna 8 a studiilor de inducție UNITI-1 și UNITI-2 (476 pacienți) au intrat în faza ne-randomizată a studiului de întreținere (IM-UNITI) și au utilizat la momentul respectiv o injecție subcutanată cu ustekinumab 90 mg. Opt săptămâni mai târziu, 50,5% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic și au continuat să utilizeze doze de întreținere la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți la care s-a administrat în continuare doza de întreținere, majoritatea au menținut răspunsul (68,1%) și au obținut remisiunea (50,2%) în săptămâna 44, în procente similare pacienților care au răspuns inițial la tratamentul cu ustekinumab.

Din 131 pacienți care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab și au fost randomizați în grupul placebo la începutul studiului de întreținere, 51 au pierdut ulterior răspunsul și au primit ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul și au reluat tratamentul cu ustekinumab au făcut acest lucru în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre acești 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar 39,2% la sută au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au primit prima doză de ustekinumab administrată subcutanat.

În studiul IM-UNITI, pacienţii care au rămas în studiu până la săptămâna 44 au fost eligibili pentru continuarea tratamentului într-un studiu de extensie. Dintre cei 567 pacienţi care au intrat şi au fost trataţi cu ustekinumab în studiul de extensie, remisiunea clinică şi răspunsul la tratament au fost, în general, menţinute până în săptămâna 252 atât pentru pacienţii la care terapiile cu TNF au eşuat, cât şi pentru pacienţii la care terapiile convenţionale au eşuat.

Nu au fost identificate motive noi de îngrijorare cu privire la siguranţă în cazul pacienţilor cu boală Crohn la care s-a administrat tratamentul timp de până la 5 ani în acest studiu de extensie.

*Endoscopie*

Aspectul endoscopic al mucoasei a fost evaluat în cadrul unui substudiu la 252 pacienți care au fost eligibili, deoarece prezentau activitate endoscopică a bolii la momentul inițial. Criteriul final de evaluare principal a fost modificarea valorii inițiale a Scorului Endoscopic Simplificat de Severitate a bolii pentru Boala Crohn (SES-CD), un scor compus pentru 5 segmente ileo-colonice privind existența/dimensiunea ulcerelor, procentul suprafeței mucoasei acoperite de ulcere, procentul suprafeței mucoasei afectate de orice alte leziuni și prezența/tipul de îngustare/stricturi. În săptămâna 8, după o doză unică de inducție intravenoasă, modificarea scorului SES-CD a fost mai mare în grupul de tratament cu ustekinumab (n = 155, modificarea medie = ‑2,8) comparativ cu grupul placebo (n = 97, modificarea medie = ‑0,7, p = 0,012).

*Răspunsul fistulei*

La un subgrup de pacienți cu fistulă de drenaj la momentul inițial (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dintre pacienții tratați cu ustekinumab au obținut un răspuns al fistulei în decurs de 44 săptămâni (definit ca o scădere de ≥ 50% a numărului fistulelor de drenaj față de valoarea inițială în studiul de inducție), comparativ cu 5/11 (45,5%) dintre pacienții care au primit placebo.

*Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate*

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată prin chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și chestionarul SF-36. În săptămâna 8, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri statistic semnificativ superioare și clinic semnificative a scorului total din IBDQ și a scorului rezumat al Componentei Mentale din SF-36, atât în studiul UNITI-1, cât și în studiul UNITI-2, precum și a scorului rezumat al Componentei Fizice din SF-36 în studiul UNITI-2, comparativ cu placebo. Aceste îmbunătățiri au fost, în general, mai bine menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul IM-UNITI până în săptămâna 44, comparativ cu placebo. Îmbunătăţirea calităţii vieţii corelată cu starea de sănătate a fost, în general, menţinută în timpul studiului de extensie până în săptămâna 252.

Imunogenicitate

În timpul tratamentului cu ustekinumab se pot dezvolta anticorpi la ustekinumab, majoritatea fiind neutralizanți. Formarea anticorpilor anti-ustekinumab este asociată atât cu clearance crescut, cât şi cu eficacitate redusă a ustekinumab, cu excepţia pacienţilor cu boală Crohn la care nu s-a observat o scădere a eficacităţii. Nu există nicio corelaţie aparentă între prezenţa anticorpilor anti-ustekinumab şi apariţia reacţiilor la locul injectării.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ustekinumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu boală Crohn (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

La subiecţii sănătoşi, timpul mediu pentru a atinge concentraţia serică maximă (tmax) a fost de 8,5 zile după o singură administrare subcutanată de 90 mg. După o singură administrare subcutanată fie de 45 mg, fie de 90 mg, valorile mediane ale tmax al ustekinumab la pacienţii cu psoriazis au fost comparabile cu cele observate la subiecţii sănătoşi.

Biodisponibilitatea absolută a ustekinumab după o singură administrare subcutanată a fost estimată a fi de 57,2% la pacienţii cu psoriazis.

Distribuţie

Volumul de distribuţie median în timpul fazei terminale (Vz) după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Metabolizare

Nu se cunoaşte calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminare

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi şi kg. Timpul de înjumătăţire (t1/2) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienţii cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn cu variaţii de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis şi artrită psoriazică. Într-o analiză farmacocinetică a populaţiilor, clearance-ul aparent (CL/F) şi volumul aparent de distribuţie (V/F) au fost de 0,456 l/zi şi, respectiv 15,7 l, la pacienţii cu psoriazis. Raportul CL/F al ustekinumab nu a fost influenţat de sexul pacientului. Analiza farmacocinetică a populaţiilor a demonstrat existenţa unei tendinţe către un clearance crescut al ustekinumab la pacienţii cu teste pozitive la anticorpi anti-ustekinumab.

Liniaritate

Expunerea sistemică la ustekinumab (Cmax şi ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporţional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg şi 4,5 mg/kg, sau după o singură administrare subcutanată de doze variind aproximativ între 24 mg şi 240 mg la pacienţii cu psoriazis.

Doză unică comparativ cu doze repetate

În general, profilurile concentraţiei serice de ustekinumab în funcţie de timp au fost previzibile după administrarea subcutanată a unei doze unice sau de doze repetate. La pacienții cu psoriazis, concentraţiile serice la starea de echilibru a ustekinumab au fost atinse în săptămâna 28 după dozele subcutanate iniţiale din săptămâna 0 şi 4, urmate de doze la interval de 12 săptămâni. Valoarea mediană a concentraţiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 0,21 μg/ml până la 0,26 μg/ml (45 mg) şi de la 0,47 μg/ml până la 0,49 μg/ml (90 mg). Nu a existat o acumulare aparentă a concentraţiei serice de ustekinumab în timp, când acesta s-a administrat subcutanat la interval de 12 săptămâni.

La pacienții cu boală Crohn, după o doză intravenoasă de ~ 6 mg/kg, începând cu săptămâna 8 a fost administrată o doză subcutanată de întreținere de 90 mg ustekinumab la interval de 8 sau 12 săptămâni. Concentrația de ustekinumab la starea de echilibru a fost atinsă până la începutul celei de a doua doze de întreținere. La pacienţii cu boală Crohn, mediana concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 1,97 μg/ml până la 2,24 μg/ml și de la 0,61 μg/ml până la 0,76 μg/ml pentru ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni sau respectiv, la interval de 12 săptămâni. Nivelurile minime de ustekinumab la starea de echilibru obținute cu ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni au fost asociate cu rate mai mari de remisiune clinică prin comparație cu nivelurile minime la starea de echilibru obținute cu doza de 90 mg administrată la interval de 12 săptămâni.

Impactul greutăţii corporale asupra farmacocineticii

Într-o analiză farmacocinetică a populaţiilor în care s-au utilizat date provenite de la pacienţi cu psoriazis, greutatea corporală s-a demonstrat a fi cea mai semnificativă variabilă concomitentă care afectează clearance-ul ustekinumab. Raportul CL/F mediu la pacienţii cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 55% mai mare comparativ cu pacienţii cu greutate ≤ 100 kg. Raportul V/F mediu la pacienţii cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 37% mai mare comparativ cu pacienţii cu o greutate ≤ 100 kg. Valoarea mediană a concentraţiilor serice minime pentru ustekinumab la pacienţii cu o greutate corporală mai mare (> 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 90 mg a fost comparabilă cu cea a pacienţilor cu o greutate corporală mai mică (≤ 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 45 mg. Rezultate similare au fost obţinute într-o analiză farmacocinetică populaţională de confirmare în care s-au utilizat date ce proveneau de la pacienţi cu artrită psoriazică.

Ajustarea frecvenţei de administrare a dozelor

La pacienții cu boala Crohn, pe baza datelor observate și a analizelor farmacocinetice populaționale, subiecții randomizați care au încetat să mai răspundă la tratament au avut, în timp, concentrații serice mai mici de ustekinumab comparativ cu subiecții care nu încetaseră să răspundă la tratament. În boala Crohn, ajustarea dozei de la 90 mg administrată la interval de 12 săptămâni la doza de 90 mg la interval de 8 săptămâni a fost asociată cu o creștere a concentrațiilor serice minime de ustekinumab, însoțită de o creștere a eficacității.

Grupe speciale de pacienţi

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienţii cu disfuncţii renale sau hepatice.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienţii vârstnici.

Farmacocinetica ustekinumab la pacienţii cu psoriazis a fost în general comparabilă la populaţia asiatică şi non-asiatică.

La pacienții cu boală Crohn, variabilitatea clearance-ului ustekinumab a fost influențată de greutatea corporală, valoarea albuminei serice, genul, și statusul anticorpilor la ustekinumab, în timp ce greutatea corporală a fost co-variabila principală care influențează volumul de distribuție. În plus, în boala Crohn, clearance-ul a fost afectat de proteina C reactivă, statusul eșecului la tratamentul cu antagonist TNF și rasă (asiatică versus celelalte rase). Impactul acestor co-variabile s-a situat într-un interval de ± 20% de valori normale sau de referință ale respectivului parametru PK, prin urmare ajustarea dozei nu este justificată în cazul acestor co-variabile. Utilizarea concomitentă a imunomodulatoarelor nu a exercitat un impact semnificativ asupra distribuirii ustekinumab.

În analiza farmacocinetică a populaţiilor, nu au existat indicii cu privire la efectul tutunului sau alcoolului etilic asupra farmacocineticii ustekinumab.

Biodisponibilitatea ustekinumab după administrarea cu seringă sau stilou injector (pen) preumplut a fost comparabilă.

Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 de ani cu psoriazis tratați cu doza recomandată în funcţie de greutatea corporală au fost în general comparabile cu cele ale populației adulte cu psoriazis tratată cu doza pentru adulți. Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu psoriazis (CADMUS) tratați cu jumătate din doza recomandată în funcţie de greutatea corporală au fost în general mai mici decât cele la adulți.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 şi/sau IL-23 la valori de 10 ng/ml nu a influenţat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării, incluzând şi evaluările de siguranţă farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere şi a dezvoltării efectuate la maimuţele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi şi nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog faţă de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la şoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienţilor cu psoriazis şi au avut ca rezultat concentraţii plasmatice maxime la maimuţe, cu valori de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab din cauza absenţei unor modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucişată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Polisorbat 80 (E 433)

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

42 de luni

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

42 de luni

Seringile preumplute individuale pot fi păstrate la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 35 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistrați în spațiul furnizat pe cutia exterioară data la care seringa preumplută este scoasă pentru prima dată din frigider. În orice moment înainte de finalul acestei perioade, produsul poate fi pus înapoi în frigider o dată şi păstrat până la data de expirare. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringa trebuie eliminată dacă nu este utilizată după perioada maximă de 35 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este nevoie, seringile preumplute individuale pot fi păstrate la temperatura camerei până la 30 °C (vezi pct. 6.3).

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

0,5 ml soluţie în seringă de sticlă de tip I, cu capacitate de 1 ml, cu un ac fix din oțel inoxidabil, de calibru 29, cu lungimea de 13 mm (1/2 inch), și un capac pentru ac ce conține cauciuc şi opritorul din cauciuc brombutilic pentru piston. Seringa este prevăzută cu o apărătoare de siguranță pasivă.

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 ml soluţie în seringă de sticlă de tip I, cu capacitate de 1 ml, cu un ac fix din oțel inoxidabil, de calibru 29, cu lungimea de 13 mm (1/2 inch), și un capac pentru ac ce conține cauciuc şi opritorul din cauciuc brombutilic pentru piston. Seringa este prevăzută cu o apărătoare de siguranță pasivă.

Pyzchiva este disponibil în ambalaj cu 1 seringă preumplută.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Soluţia din seringa preumplută cu Pyzchiva nu trebuie agitată. Înaintea administrării subcutanate, soluţia trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau modificări de culoare. Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis şi poate conţine câteva mici particule translucide sau albe de proteină. Acest aspect nu este neobişnuit pentru soluţiile proteice. Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluţia prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine. Înainte de administrare, Pyzchiva trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră). Instrucţiuni detaliate pentru utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Pyzchiva nu conţine conservanţi; prin urmare, orice medicament neutilizat rămas în seringă nu trebuie utilizat. Pyzchiva este furnizat în seringă preumplută de unică folosință. Seringa nu trebuie reutilizată niciodată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Țările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/24/1801/001

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/24/1801/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 19 aprilie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml soluţie.

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml soluţie.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1к uman complet anti-interleukină (IL)-12/23 produs într-o celulă CHO, obţinut prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Soluţie injectabilă.

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Soluţie injectabilă.

Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis şi este formulată la pH 6,0 ± 0,3. Osmolalitatea soluţiei este de 320 ± 32 mOsm/kg.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Psoriazis în plăci

Pyzchiva este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A) (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică (APs)

Pyzchiva, în monoterapie sau în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB) (vezi pct. 5.1).

Boala Crohn

Pyzchiva este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată spre severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentul convențional, fie la antagoniști TNFα, sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Pyzchiva este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea şi supravegherea unor medici cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecțiunilor pentru care are indicație Pyzchiva.

Doze

Psoriazis în plăci

Posologia recomandată pentru Pyzchiva este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la interval de 12 săptămâni.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

*Pacienţi cu greutate corporală > 100 kg*

Pentru pacienţii cu o greutate corporală > 100 kg, doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg administrată 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la interval de 12 săptămâni. La aceşti pacienţi, a fost, de asemenea, eficace doza de 45 mg. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare (vezi pct. 5.1, Tabelul 4).

Artrită psoriazică (APs)

Posologia recomandată pentru Pyzchiva este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg la 4 săptămâni, şi apoi la interval de 12 săptămâni. Alternativ, la pacienţii cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Ustekinumab nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

*Copii şi adolescenţi*

Nu a fost stabilită siguranţa şi eficacitatea ustekinumab la copii cu psoriazis cu vârsta mai mică de 6 ani sau la copii cu artrită psoriazică cu vârsta mai mică de 18 ani. Stiloul injector (pen) preumplut nu a fost studiat la copii şi adolsecenţi şi nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolsecenţi. Vezi pct. 4.2 din RCP-ul stiloului injector (pen) preumplut pentru dozele şi modul de administrare la pacienţii pediatrici cu vârsta începând de la 6 ani, care au psoriazis.

Boală Crohn

Ca parte a schemei de tratament, prima doză de Pyzchiva se administrează intravenos. Pentru doza schemei de tratament intravenos, vezi pct. 4.2 din RCP-ul Pyzchiva 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Prima administrare subcutanată de 90 mg Pyzchiva trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Pacienții care răspund inadecvat la 8 săptămâni după administrarea subcutanată a primei doze, pot primi o a doua doză subcutanată în acest moment (vezi pct. 5.1).

Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la interval de 12 săptămâni pot beneficia de o creștere a frecvenței administrării la interval de 8 săptămâni (vezi pct. 5.1, pct. 5.2).

Ulterior, pacienții pot beneficia de administrarea la interval de 8 săptămâni sau de 12 săptămâni, în conformitate cu evaluarea clinică (vezi pct. 5.1).

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficii terapeutice după 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție IV sau după 16 săptămâni de la trecerea la doza de întreținere administrată la interval de 8 săptămâni.

Terapia cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuată în timpul tratamentului cu Pyzchiva. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu Pyzchiva, doza de corticosteroizi se poate reduce sau terapia se poate întrerupe, în conformitate cu standardul de îngrijire.

În boala Crohn, dacă tratamentul este întrerupt, reluarea tratamentului cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni este sigură și eficientă.

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

*Insuficiență renală și hepatică*

Ustekinumab nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea ustekinumab în tratamentul bolii Crohn la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pyzchiva 45 mg şi 90 mg stilouri injectoare (pen) preumplute sunt destinate exclusiv injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparţinătorul acestuia pot injecta Pyzchiva, dacă medicul stabileşte că această acţiune este adecvată. Totuşi, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienţilor. Pacienţii sau aparţinătorii acestora trebuie instruiţi să injecteze cantitatea prescrisă de Pyzchiva, potrivit indicaţiilor din prospect. Instrucţiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

Pentru instrucţiuni suplimentare pentru preparare şi precauţii speciale de manipulare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Infecţie activă, cu importanţă clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

Infecţii

Ustekinumab poate avea potenţialul de a creşte riscul infecţiilor şi de a reactiva infecţiile latente.

În studiile clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă la pacienții cu psoriazis, au fost observate infecţii grave bacteriene, fungice şi virale la pacienţii care au fost tratați cu ustekinumab (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv reactivarea tuberculozei, alte infecții bacteriene oportuniste (inclusiv infecții micobacteriene atipice, meningita cauzată de listeria, pneumonia cauzată de legionella și nocardioză), infecții fungice oportuniste, infecții virale oportuniste (inclusiv encefalita cauzată de herpes simplex 2) și infecții parazitare (inclusiv toxoplasmoză oculară) la pacienţii cărora li se administrează ustekinumab.

Utilizarea medicamentului ustekinumab trebuie făcută cu precauţie la pacienţii cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu ustekinumab, pacienţii trebuie evaluaţi pentru infecţia tuberculoasă. ustekinumab nu trebuie administrat pacienţilor cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecţiei tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de ustekinumab. De asemenea, la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu ustekinumab. Pacienţii care utilizează ustekinumab trebuie monitorizaţi atent pentru semne şi simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului şi după tratament.

Pacienţii trebuie instruiţi să ceară sfatul medicului dacă observă semne şi simptome sugestive ale unei infecţii. Dacă un pacient dezvoltă o infecţie severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat şi ustekinumab nu mai trebuie administrat până la dispariţia infecţiei.

Afecţiuni maligne

Medicamentele imunosupresoare precum ustekinumab au potenţial de a creşte riscul de afecţiuni maligne. Unii dintre pacienţii care au utilizat ustekinumab în studii clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă, au dezvoltat afecţiuni maligne cutanate şi necutanate (vezi pct. 4.8). Riscul de afecțiuni maligne poate fi mai mare la pacienții cu psoriazis care au fost tratați cu alte medicamente biologice în perioada de evoluție a bolii.

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienţi cu antecedente de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienţii care dezvoltă afecţiuni maligne în timpul tratamentului cu ustekinumab. Din acest motiv utilizarea medicamentului ustekinumab la aceşti pacienţi trebuie făcută cu precauţie.

Toţi pacienţii, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienţii cu antecedente medicale de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA, trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului de piele (vezi pct. 4.8).

Reacţii de hipersensibilitate respiratorii şi sistemice

*Sistemice*

După punerea pe piaţă au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia şi angioedemul. Dacă apare o reacţie anafilactică sau o altă reacţie de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată, iar administrarea ustekinumab trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

*Respiratorii*

În timpul utilizării ustekinumab după aprobarea de punere pe piaţă, au fost raportate cazuri de alveolită alergică, pneumonie eozinofilică și pneumonie organizată non-infecțioasă. Prezentările clinice au inclus tuse, dispnee și infiltraţii interstițiale după administrarea a una până la trei doze. Urmările grave au inclus insuficiență respiratorie și spitalizare prelungită. Îmbunătățirea stării de sănătate a fost raportată după întreruperea administrării ustekinumab și, în unele cazuri, după administrarea de corticosteroizi. Dacă infecția a fost exclusă și diagnosticul este confirmat, administrarea ustekinumab trebuie întreruptă și trebuie iniţiat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

Evenimente cardiovasculare

Au fost raportate evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral, la pacienții cu psoriazis expuși la ustekinumab în cadrul unui studiu observațional post punere pe piaţă. În timpul tratamentului cu ustekinumab trebuie evaluați periodic factorii de risc pentru boli cardiovasculare.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu ustekinumab. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienţii cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii la pacienţii cărora li se administrează ustekinumab. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt timp de cel puțin 15 săptămâni după ultima doză şi poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informaţii suplimentare şi îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Pacienţii care utilizează ustekinumab pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri non-vii.

Tratamentul pe termen lung cu ustekinumab nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresoare concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. Este necesară prudenţă când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu ustekinumab sau când se face trecerea de la alte medicamente biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nu a fost evaluat la pacienţii care au efectuat imunoterapie pentru alergie. Nu se cunoaşte dacă ustekinumab poate influenţa imunoterapia pentru alergie.

Afecţiuni cutanate grave

La pacienţii cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenţi la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative. Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. Tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt dacă se suspectează o reacţie adversă la medicament.

Afecțiuni asociate lupusului

Au fost raportate cazuri de afecțiuni asociate lupusului în cazul pacienților tratați cu ustekinumab, inclusiv lupus eritematos cutanat și sindrom similar lupusului. Dacă apar leziuni, în special în zonele pielii care sunt expuse la soare sau dacă leziunile sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă diagnosticul de afecțiune asociată lupusului este confirmat, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

În general, comparativ cu pacienţii mai tineri, la pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste, care au utilizat ustekinumab nu s-au observat diferenţe în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea medicamentului în cadrul studiilor clinice pentru indicațiile aprobate; cu toate acestea, numărul de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceştia au un răspuns diferit comparativ cu pacienţii mai tineri. Deoarece la populaţia vârstnică există în general o incidenţă mai crescută a infecţiilor, se recomandă prudenţă în tratamentul vârstnicilor.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu ustekinumab.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct.4.4 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populaţie de pacienţi din studii clinice de fază 3, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienţii cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacţiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că minim 100 pacienţi (> 5% din populaţia studiată) cărora li s-au administrat concomitent cu aceste medicamente, pe durata a minim 90% din perioada studiului. Farmacocinetica ustekinumab nu a fost influenţată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS, 6-mercaptopurină, azatioprină şi corticosteroizi orali la pacienții cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă sau de expunerea anterioară la agenţi anti-TNFα în cazul pacienților cu artrită psoriazică sau boală Crohn sau de expunerea anterioară la terapiile biologice (adică agenți anti-TNFα și/sau vedolizumab) în cazul pacienților cu colită ulcerativă.

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienţii care utilizează concomitent medicamente metabolizate prin intermediul CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea medicamentului ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și cele pentru colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puțin 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Datele dintr-un număr moderat de sarcini, colectate prospectiv în urma expunerii la ustekinumab, cu rezultate cunoscute, incluzând peste 450 de sarcini expuse în primul trimestru, nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore la nou-născut.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra naşterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă este limitată. Ca o măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea ustekinumab în timpul sarcinii.

Ustekinumab traversează bariera placentară și a fost depistat în serul sugarilor născuți de către paciente cărora li s-a administrat ustekinumab în timpul sarcinii. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt, însă riscul de infecție la sugarii expuși *in utero* la ustekinumab ar putea fi mai mare după naștere.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, în particular, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Alăptarea

Datele limitate din literatura de specialitate publicată arată că ustekinumab se excretă în laptele matern uman în cantităţi foarte mici. Nu se cunoaşte dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariţie a reacţiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptaţi, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului şi până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea tratamentului cu ustekinumab, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului faţă de beneficiul tratamentului cu ustekinumab pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilităţii la om (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Ustekinumab nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacţii adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienţii adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost nazofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi uşoare şi nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacţie adversă raportată pentru ustekinumab a fost de tipul reacţiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4). Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranţă descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 14 studii de fază 2 şi fază 3 efectuate la 6709 pacienţi (4135 cu psoriazis şi/sau artrită psoriazică, 1749 cu boala Crohn și 825 de pacienți cu colită ulcerativă). Acestea includ expunere la ustekinumab în perioada controlată și necontrolată a studiilor clinice timp de minimum 6 luni sau 1 an (4577 și 3253 pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă) și cu o expunere timp de minimum 4 sau 5 ani (1482 şi respectiv 838 de pacienţi cu psoriazis).

Tabelul 1 prezintă lista reacţiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă la adulți, precum şi reacţiile adverse raportate după punerea pe piaţă. Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi după frecvenţă, folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 1: Lista reacţiilor adverse**

| **Aparate, Sisteme şi Organe** | **Frecvenţă: Reacţii adverse** |
| --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Frecvente: Infecţii ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzită  Mai puţin frecvente: Celulită, infecţii dentare, herpes zoster, infecţii ale căilor respiratorii inferioare, infecţii virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puţin frecvente: Reacţii de hipersensibilitate (inclusiv erupţie cutanată tranzitorie, urticarie)  Rare: Reacţii de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem) |
| Tulburări psihice | Mai puţin frecvente: Depresie |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente: Ameţeli, cefalee  Mai puţin frecvente: Paralizie facială |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Frecvente: Durere orofaringeală  Mai puţin frecvente: Congestie nazală  Rare: Alveolită alergică, pneumonie eozinofilică  Foarte rare: Pneumonie organizată\* |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente: Diaree, greaţă, vărsături |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Frecvente: Prurit  Mai puţin frecvente: Psoriazis pustular, exfoliere cutanată, acnee  Rare: Dermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizare  Foarte rare: Pemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Frecvente: Durere de spate, mialgie, artralgie  Foarte rare: Sindrom similar lupusului |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Frecvente: Fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării  Mai puţin frecvente: Reacţii la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, induraţie, tumefacţie şi prurit), astenie |
| \* Vezi pct. 4.4, Reacții de hipersensibilitate sistemice și respiratorii. | |

Descrierea anumitor reacţii adverse

Infecţii

În studiile placebo controlate efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, frecvențele infecțiilor sau infecțiilor grave au fost similare între pacienţii trataţi cu ustekinumab şi cei la care s-a administrat placebo. În perioada placebo controlată din cadrul acestor studii clinice, frecvența infecțiilor a fost de 1,36 per pacient-an de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab, şi de 1,34 la pacienţii la care s-a administrat placebo. Infecţiile grave au apărut cu o frecvență de 0,03 per pacient-an de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (30 de infecţii grave la 930 pacient-ani de urmărire) şi 0,03 la pacienţii cărora li s-a administrat placebo (15 infecţii grave la 434 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boala Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11581 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Frecvenţa de apariţie a infecţiilor a fost de 0,91 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab şi frecvenţa infecţiilor grave a fost de 0,02 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (199 infecţii grave la 11581 pacient-ani de urmărire); infecţiile grave raportate au inclus pneumonie, abces anal, celulită, diverticulită, gastroenterită și infecții virale.

În studiile clinice, pacienţii cu tuberculoză latentă care au fost trataţi concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecţiuni maligne

În perioada placebo controlată din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn şi colită ulcerativă, incidenţa afecţiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,11 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienţii trataţi cu ustekinumab (1 pacient la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,23 pentru pacienţii cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 434 pacient-ani de urmărire). Incidenţa cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,43 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (4 pacienţi la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,46 la pacienţii care au utilizat placebo (2 pacienţi la 433 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn şi colită ulcerativă, reprezentând 11561 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn şi 1,0 ani pentru studiile la pacienţi cu colită ulcerativă. Au fost raportate afecţiuni maligne, excluzând cancerele cutanate de alt tip decât melanomul malign, la 62 pacienţi la 11561 pacient-ani de urmărire (incidenţă de 0,54 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab). Incidenţa afecţiunilor maligne raportată la pacienţii trataţi cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidenţa din populaţia generală (rata incidenţei standardizate = 0,93 [interval de încredere 95%; 0,71, 1,20], ajustată în funcţie de vârstă, sex şi rasă). Afecţiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, melanomul malign, cancerul colorectal şi neoplasmul mamar. Incidenţa cancerului cutanat de alt tip decât melanomul malign a fost de 0,49 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (56 de pacienţi la 11545 pacient-ani de urmărire). Raportul dintre pacienţii cu carcinom bazocelular și cei cu carcinom spinocelular (3:1) este comparabil cu raportul estimat în cadrul populaţiei generale (vezi pct. 4.4).

Reacţii de hipersensibilitate

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienţi cu psoriazis şi artrită psoriazică, erupţia cutanată tranzitorie şi urticaria au fost observate la < 1% dintre pacienţi (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

*Pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu psoriazis în plăci*

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul a două studii de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Primul studiu a fost efectuat la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, tratați pentru o perioadă de până la 60 de săptămâni și al doilea studiu a fost efectuat la 44 de pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, tratați pentru o perioadă de până la 56 de săptămâni. În general, evenimentele adverse raportate în cadrul acestor 2 studii cu date de siguranță de până la un an au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne şi simptome ale reacţiilor adverse şi trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Mecanism de acţiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 şi IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 şi IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafaţa celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafaţa celulei. Prin urmare, este puţin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 şi/sau IL-23. IL-12 şi IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele şi celulele dendritice şi ambele citokine participă la funcţia imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) şi participă la diferenţierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 şi IL-23 a fost asociată cu boli imuno-mediate, cum sunt psoriazis, artrită psoriazică şi boală Crohn.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 şi IL-23, se presupune că ustekinumab îşi exercită efectele clinice în psoriazis, artrită psoriazică şi boală Crohn şi prin întreruperea căilor citokinelor Th1 şi Th17, care sunt importante în patologia acestor boli.

La pacienții cu boală Crohn tratamentul cu ustekinumab a avut ca rezultat o scădere a markerilor inflamatori inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale în timpul fazei de inducție, care s-au menținut ulterior pe parcursul fazei de întreținere. CRP a fost evaluată în timpul extinderii studiului și reducerile observate în timpul întreținerii au fost în general susținute până în săptămâna 252.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2), pacienţii adulți care au fost trataţi cu ustekinumab timp de minimum 3,5 ani au prezentat un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât şi la cel antitetanos, similar cu un grup de control cu psoriazis la care nu s-a utilizat tratament sistemic. Proporţii similare de pacienţi adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici şi antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienţilor trataţi cu ustekinumab şi la cei din grupul de control.

Eficacitate clinică

Psoriazis în plăci (adulți)

Siguranţa şi eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 1996 pacienţi în două studii clinice

randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe şi care erau selectaţi pentru fototerapie sau terapie sistemică. În plus, un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ, a comparat ustekinumab şi etanercept la pacienţii cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranţă, sau contraindicaţii la ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienţi. 53% dintre aceşti pacienţi erau fie rezistenţi, fie intoleranţi, fie aveau o contraindicaţie la altă terapie sistemică. Pacienţii randomizaţi pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 şi 4, urmată de aceeaşi doză la interval de 12 săptămâni. Pacienţii randomizaţi pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 şi 4 au fost trecuţi la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 şi 16, urmate de doze la interval de 12 săptămâni. Pacienţii randomizaţi iniţial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafaţă afectată şi de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătăţirea PASI cu minimum 75% faţă de valoarea iniţială) în săptămânile 28 şi 40 au fost re-randomizaţi pentru a primi ustekinumab la interval de 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienţii care au fost re-randomizaţi pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu dozajul lor iniţial când au suferit o pierdere de minimum 50% din ameliorarea PASI obţinută în săptămâna 40. Toţi pacienţii au fost urmăriţi până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienţi. 61% dintre aceşti pacienţi erau fie rezistenţi, fie intoleranţi, fie aveau o contraindicaţie la altă terapie sistemică. Pacienţii care au fost randomizaţi pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 şi 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienţii randomizaţi să primească placebo în săptămânile 0 şi 4 au fost trecuţi la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 şi 16.

Toţi pacienţii au fost urmăriţi până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienţi cu forme clinice moderate până la severe care au răspuns inadecvat la, au avut intoleranţă la, sau au avut contraindicaţii pentru alte tratamente sistemice, şi a comparat eficacitatea ustekinumab faţă de etanercept şi a evaluat siguranţa ustekinumab şi etanercept. În cursul perioadei controlate activ a studiului, de 12 săptămâni, pacienţii au fost randomizaţi să primească etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), ustekinumab 45 mg în săptămânile 0 şi 4, sau ustekinumab 90 mg în săptămânile 0 şi 4.

Caracteristicile iniţiale ale bolii au fost în general comparabile pentru toate grupele de tratament în studiile de psoriazis 1 şi 2, cu un scor PASI iniţial median de la 17 la 18, o arie a suprafeţei corporale iniţială mediană (ASC ≥ 20) şi un Indice Dermatologic al Calităţii Vieţii (IDCV) mediu variind de la 10 la 12. Aproximativ o treime (Studiul 1 pentru psoriazis) şi un sfert (Studiul 2 pentru psoriazis) dintre subiecţi au avut Artrită Psoriazică (APs). Un grad similar de severitate a bolii a fost de asemenea observat în Studiul 3 pentru psoriazis.

Criteriul final principal de evaluare din aceste studii a fost proporţia de pacienţi care au atins răspunsul PASI 75 faţă de valoarea iniţială, în săptămâna 12 (vezi Tabelele 2 şi 3).

**Tabelul 2: Rezumatul răspunsului clinic în Studiul 1 pentru Psoriazis (PHOENIX 1) şi Studiul 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Săptămâna 12  2 doze (Săptămâna 0 şi Săptămâna 4) | | | Săptămâna 28  3 doze (Săptămâna 0, Săptămâna 4 şi Săptămâna 16) | |
|  | PBO | 45 mg | 90 mg | 45 mg | 90 mg |
| **Studiul 1 pentru Psoriazis** |  |  |  |  |  |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 255 | 255 | 256 | 250 | 243 |
| Răspuns PASI 50 N (%) | 26 (10%) | 213 (84%)a | 220 (86%)a | 228 (91%) | 234 (96%) |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 8(3%) | 171 (67%)a | 170 (66%)a | 178 (71%) | 191 (79%) |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 5 (2%) | 106 (42%)a | 94 (37%)a | 123 (49%) | 135 (56%) |
| EGMb liber sau minimal N (%) | 10 (4%) | 151 (59%)a | 156 (61%)a | 146 (58%) | 160 (66%) |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 166 | 168 | 164 | 164 | 153 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 6 (4%) | 124 (74%) | 107 (65%) | 130 (79%) | 124 (81%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg | 89 | 87 | 92 | 86 | 90 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 2 (2%) | 47 (54%) | 63 (68%) | 48 (56%) | 67 (74%) |
|  |  |  |  |  |  |
| **Studiul 2 pentru Psoriazis** |  |  |  |  |  |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 410 | 409 | 411 | 397 | 400 |
| Răspuns PASI 50 N (%) | 41 (10%) | 342 (84%)a | 367 (89%)a | 369 (93%) | 380 (95%) |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 15 (4%) | 273 (67%)a | 311 (76%)a | 276 (70%) | 314 (79%) |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 3 (1%) | 173 (42%)a | 209 (51%)a | 178 (45%) | 217 (54%) |
| EGM b liber sau minimal N (%) | 18 (4%) | 277 (68%)a | 300 (73%)a | 241 (61%) | 279 (70%) |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 290 | 297 | 289 | 287 | 280 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 12 (4%) | 218 (73%) | 225 (78%) | 217 (76%) | 226 (81%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg | 120 | 112 | 121 | 110 | 119 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 3 (3%) | 55 (49%) | 86 (71%) | 59 (54%) | 88 (74%) |
| a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu placebo (PBO)  b EGM = Evaluarea Globală a Medicului | | | | | |

**Tabelul 3: Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul 3 pentru psoriazis** | | |
| Etanercept  24 de doze  (50 mg de două ori pe săptămână) | Ustekinumab  2 doze (Săptămâna 0 şi Săptămâna 4) | |
| 45 mg | 90 mg |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 347 | 209 | 347 |
| Răspuns PASI 50 N (%) | 286 (82%) | 181 (87%) | 320 (92%)a |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 197 (57%) | 141 (67%)b | 256 (74%)a |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 80 (23%) | 76 (36%)a | 155 (45%)a |
| EGM liber sau minimal N (%) | 170 (49%) | 136 (65%)a | 245 (71%)a |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 251 | 151 | 244 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 154 (61%) | 109 (72%) | 189 (77%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg | 96 | 58 | 103 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 43 (45%) | 32 (55%) | 67 (65%) |
| a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu etanercept  b p = 0,012 pentru ustekinumab 45 mg comparativ cu etanercept | | | |

În Studiul 1 pentru Psoriazis menţinerea PASI 75 a fost în mod semnificativ superioară în grupul de tratament continuu comparativ cu grupul cu tratament întrerupt (p < 0,001). Rezultate asemănătoare au fost observate cu fiecare doză de ustekinumab. La 1 an (în săptămâna 52), 89% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75 comparativ cu 63% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului) (p < 0,001). La 18 luni (în săptămâna 76), 84% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75, comparativ cu 19% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului). La 3 ani (în săptămâna 148), 82% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75. La 5 ani (săptămâna 244), 80% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75.

La pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo, şi care au reînceput tratamentul lor iniţial cu ustekinumab după pierderea a ≥ 50% din ameliorarea PASI, 85% dintre aceştia au avut un nou răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reînceperea terapiei.

În Studiul 1 pentru Psoriazis, la săptămâna 2 şi săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari faţă de nivelul de bază în IDCV (Indice Dermatologic al Calităţii Vieţii) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo. Ameliorarea a fost menţinută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 4 şi 12, care au fost menţinute până în săptămâna 24. În Studiul 1 pentru Psoriazis, ameliorările din psoriazisul unghial (Indice de Severitate al Psoriazisului Unghial), componentele fizice şi mentale ale scorurilor SF-36 şi Scala Analog Vizuală a Pruritului (SAV) au fost de asemenea semnificative la fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În Studiul 2 pentru Psoriazis, Scala de Anxietate şi Depresie în Spital (SADS) şi Chestionarul Limitărilor în Muncă (CLM) au fost de asemenea în mod semnificativ îmbunătăţite în fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo.

Artrită psoriazică (APs) (adulți)

La pacienţii adulţi cu APs activă, s-a demonstrat că tratamentul cu ustekinumab îmbunătăţeşte semnele şi simptomele, funcţia fizică şi calitatea vieţii corelată cu starea de sănătate şi reduce rata de progresie a leziunilor articulaţiilor periferice.

Siguranţa şi eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 927 pacienţi în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu‑orb, controlate cu placebo, la pacienţi cu APs activă (≥ 5 articulaţii inflamate şi ≥ 5 articulaţii sensibile) în ciuda terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB).

Pacienţii din aceste studii aveau un diagnostic de APs de minimum 6 luni. Au fost înrolaţi pacienţi cu fiecare subtip de APs, inclusiv cu artrită poliarticulară fără dovezi de noduli reumatoizi (39%), spondilită cu artrită periferică (28%), artrită periferică asimetrică (21%), implicare interfalangeală distală (12%) şi artrită mutilantă (0,5%). Peste 70% şi 40% dintre pacienţii din ambele studii aveau entezită şi respectiv dactilită la momentul iniţial. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi tratament cu ustekinumab 45 mg, 90 mg, sau placebo, subcutanat, în Săptămânile 0 şi 4, urmat de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w). Aproximativ 50% dintre pacienţi au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână).

În Studiul 1 pentru APs (PSUMMIT I) şi Studiul 2 pentru APs (PSUMMIT II), 80% şi respectiv 86% dintre pacienţi au fost trataţi anterior cu MARMB. În Studiul 1, tratamentul anterior cu agenţi antifactor de necroză tumorală (TNF)α nu a fost permis. În studiul 2, majoritatea pacienţilor (58%, n = 180) au fost trataţi anterior cu unul sau mai mulţi agenţi anti-TNFα, iar peste 70% dintre aceştia au întrerupt tratamentul cu anti-TNFα din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranţei în orice moment.

*Semne şi simptome*

Tratamentul cu ustekinumab a condus la îmbunătăţiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Criteriul de evaluare final principal a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 20 (Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 24. Rezultatele principale referitoare la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 4 de mai jos.

**Tabelul 4: Numărul de pacienţi care au obţinut un răspuns clinic în Studiul 1 pentru artrita psoriazică (PSUMMIT I) şi în Studiul 2 (PSUMMIT II) în Săptămâna 24**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul 1 pentru artrita psoriazică** | | | **Studiul 2 pentru artrita psoriazică** | | |
|  | **PBO** | **45 mg** | **90 mg** | **PBO** | **45 mg** | **90 mg** |
| **Numărul de pacienţi randomizaţi** | **206** | **205** | **204** | **104** | **103** | **105** |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 47 (23%) | 87 (42%)a | 101 (50%)a | 21 (20%) | 45 (44%)a | 46 (44%)a |
| Răspuns ACR 50, N (%) | 18 (9%) | 51 (25%)a | 57 (28%)a | 7 (7%) | 18 (17%)b | 24 (23%)a |
| Răspuns ACR 70, N (%) | 5 (2%) | 25 (12%)a | 29 (14%)a | 3 (3%) | 7 (7%)c | 9 (9%)c |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 146 | 145 | 149 | 80 | 80 | 81 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 16 (11%) | 83 (57%)a | 93 (62%)a | 4 (5%) | 41 (51%)a | 45 (56%)a |
| Răspuns PASI 90, N (%) | 4 (3%) | 60 (41%)a | 65 (44%)a | 3 (4%) | 24 (30%)a | 36 (44%)a |
| Răspuns combinat PASI 75 şi ACR 20, N (%) | 8 (5%) | 40 (28%)a | 62 (42%)a | 2 (3%) | 24 (30%)a | 31 (38%)a |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Numărul de pacienţi ≤ 100 kg** | 154 | 153 | 154 | 74 | 74 | 73 |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 39 (25%) | 67 (44%) | 78 (51%) | 17 (23%) | 32 (43%) | 34 (47%) |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 105 | 105 | 111 | 54 | 58 | 57 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 14 (13%) | 64 (61%) | 73 (66%) | 4 (7%) | 31 (53%) | 32 (56%) |
| **Numărul de pacienţi > 100 kg** | 52 | 52 | 50 | 30 | 29 | 31 |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 8 (15%) | 20 (38%) | 23 (46%) | 4 (13%) | 13 (45%) | 12 (39%) |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 41 | 40 | 38 | 26 | 22 | 24 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 2 (5%) | 19 (48%) | 20 (53%) | 0 | 10 (45%) | 13 (54%) |
| a p < 0,001  b p < 0,05  c p = NS  d Numărul de pacienţi cu afectare cutanată cauzată de psoriazis ≥ 3% ASC la momentul iniţial | | | | | | |

Răspunsurile ACR 20, 50 şi 70 s-au îmbunătăţit în continuare sau s-au menţinut până în Săptămâna 52 (Studiul 1 şi 2 în APs) şi Săptămâna 100 (Studiul 1 în APs). În Studiul 1 în APs, un procent de 57% şi 64% au obţinut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 100 pentru 45 mg şi respectiv 90 mg. În Studiul 2 în APs, un procent de 47% şi 48% au obţinut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 52 pentru 45 mg şi respectiv 90 mg.

Procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns conform criteriilor modificate de răspuns în APs (PsARC) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Răspunsurile PsARC s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100. Un procent mai mare de pacienţi trataţi cu ustekinumab şi care aveau spondilită însoţită de artrită periferică ca prezentare primară, au demonstrat o îmbunătăţire de 50 şi 70 de procente a scorului Indicelui Bath de activitate în spondilita anchilozantă (BASDAI), comparativ cu placebo, în Săptămâna 24.

Răspunsurile observate în grupurile de tratament cu ustekinumab au fost similare atât la pacienţii care primeau terapie simultană cu MTX cât şi la cei fără terapie simultană cu MTX şi s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100. Pacienţii trataţi anterior cu agenţi anti‑TNFα şi care au utilizat ustekinumab au obţinut un răspuns mai bun în Săptămâna 24 comparativ cu pacienţii care au utilizat placebo (răspunsul ACR 20 în Săptămâna 24 pentru dozele de 45 mg şi 90 mg a fost de 37% şi respectiv 34%, comparativ cu placebo 15%; p < 0,05), iar răspunsurile s-au menţinut până în Săptămâna 52.

În Studiul 1 în APs, în săptămâna 24, la pacienţii cu entezită şi/sau dactilită la momentul iniţial, s-a observat o îmbunătăţire semnificativă a scorului pentru entezită şi dactilită la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În studiul 2 în APs, în Săptămâna 24, s-a observat o îmbunătăţire semnificativă a scorului pentru entezită şi o îmbunătăţire numerică (fără semnificaţie statistică) a scorului pentru dactilită la grupul tratat cu ustekinumab 90 mg (p = NS) comparativ cu placebo. Îmbunătăţirile scorurilor pentru entezită şi dactilită s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

*Răspuns radiologic*

Leziunile structurale la nivelul mâinilor şi picioarelor au fost exprimate prin modificarea scorului total van der Heijde-Sharp (scorul vdH-S), modificat pentru APs prin adăugarea articulaţiilor interfalangiene distale de la mână, comparativ cu momentul iniţial. S-a efectuat o analiză integrată pre-specificată ce a combinat date de la 927 subiecţi din Studiul 1 şi 2 în APs. Ustekinumab a demonstrat o scădere statistic semnificativă a ratei de progresie a leziunilor structurale comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea de la momentul iniţial până la Săptămâna 24 a scorului total modificat vdH-S (scorul mediu ± DS a fost de 0,97 ± 3,85 în grupul placebo comparativ cu 0,40 ± 2,11 şi 0,39 ± 2,40 în grupurile de tratament cu ustekinumab 45 mg (p < 0,05) şi, respectiv 90 mg (p < 0,001). Acest efect a fost determinat de Studiul 1 pentru APs. Efectul este considerat demonstrat indiferent de utilizarea concomitentă de MTX şi s-a menţinut până în Săptămânile 52 (analiza integrată) şi 100 (Studiul 1 pentru APs).

*Funcţia fizică şi calitatea vieţii corelată cu starea de sănătate*

Pacienţii trataţi cu ustekinumab au demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice conform evaluării din Săptămâna 24 prin intermediul Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate – Indicele de Dizabilitate (HAQ-DI). Procentul de pacienţi care au obţinut o îmbunătăţire clinic semnificativă a scorului HAQ-DI faţă de momentul iniţial a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătăţirea scorului HAQ-DI comparativ cu momentul iniţial s-a menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

În săptămâna 24, a existat o îmbunătăţire semnificativă a scorurilor DLQI la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, care s-a menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

În Studiul 2 pentru APs a existat o îmbunătăţire semnificativă a scorurilor la Evaluarea Funcţională a terapiei pentru boli cronice - Fatigabilitate (FACIT-F) la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Procentul de pacienţi care a obţinut o îmbunătăţire clinic semnificativă a scorului pentru fatigabilitate (4 puncte la FACIT-F) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătăţirile scorurilor FACIT s-au menţinut până în Săptămâna 52.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor cu ustekinumab la toate subgrupele de copii şi adolescenţi cu artrită idiopatică juvenilă. Stiloul injector (pen) preumplut nu a fost studiat pe pacienţi pediatrici cu psoriazis şi nu este recomandat pentru utilizarea de către copii şi adolescenţi.

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă (Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constat din două studii cu inducție intravenoasă cu durata de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durata de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți. Criteriul final de evaluare principal pentru ambele studii de inducție a fost procentul de subiecți cu răspuns clinic (definit ca o scădere a scorului CDAI de ≥ 100 de puncte) în săptămâna 6. Datele referitoare la eficacitate au fost colectate și analizate până în săptămâna 8 pentru ambele studii. A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare, aminosalicilați și antibiotice, iar 75% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. În ambele studii, pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi pct. 4.2 din RCP-ul ustekinumab 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă), o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

Pacienții din UNITI-1 au înregistrat eșec sau au dezvoltat intoleranță la terapia anterioară anti-TNFα. Aproximativ 48% dintre pacienții au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNFα, iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNFα. În acest studiu, 29,1% dintre pacienți au avut un răspuns inițial inadecvat (non-responderi primari), 69,4% au răspuns, dar au pierdut răspunsul (non-responderi secundari), iar 36,4% au demonstrat intoleranță la terapiile anti-TNFα.

Pacienții din UNITI-2 au înregistrat eșec la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi sau imunomodulatoare, și fie nu fuseseră tratați anterior cu anti-TNFα (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNFα (31,4%).

În ambele studii UNITI-1 și UNITI-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns și remisiune clinică în grupul tratat cu ustekinumab comparativ cu placebo (tabelul 5). Răspunsul și remisiunea clinică au fost semnificative chiar începând din săptămâna 3 la pacienții tratați cu ustekinumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 8. În aceste studii de inducție, eficacitatea a fost mai mare și mai bine susținută în grupul tratat la doze în trepte comparativ cu grupul tratat la doza de 130 mg, și prin urmare pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

**Tabelul 5: Inducerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiile UNITI-1 și UNITI 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **UNITI-1***\** | | **UNITI-2***\*\** | |
|  | **Placebo**  **N** **=** **247** | **Doza recomandată de ustekinumab**  **N** **=** **249** | **Placebo**  **N** **=** **209** | **Doza recomandată de ustekinumab**  **N = 209** |
| Remisiune clinică, săptămâna 8 | 18 (7,3%) | 52 (20,9%)a | 41 (19,6%) | 84 (40,2%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 6 | 53 (21,5%) | 84 (33,7%)b | 60 (28,7%) | 116 (55,5%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 8 | 50 (20,2%) | 94 (37,8%)a | 67 (32,1%) | 121 (57,9%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 3 | 67 (27,1%) | 101 (40,6%)b | 66 (31,6%) | 106 (50,7%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 6 | 75 (30,4%) | 109 (43,8%)b | 81 (38,8%) | 135 (64,6%)a |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca scăderea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică  Răspunsul de 70 puncte este definit ca o scădere a scorului CDAI cu minimum 70 de puncte  \* Pacienți cu eșec la terapii anti-TNFα  \*\* Pacienți cu eșec la terapii convenționale  a p < 0,001  b p < 0,01 | | | | |

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de tratament cu ustekinumab în studiile UNITI-1 și UNITI-2. Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza un tratament de întreținere administrat subcutanat ce consta fie din ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere recomandată, vezi pct. 4.2).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au menținut remisiunea clinică și răspunsul în grupurile de tratament cu ustekinumab, comparativ cu grupul placebo, în săptămâna 44 (vezi tabelul 6).

**Tabelul 6: Menținerea răspunsului clinic și al remisiunii în studiul IM-UNITI (săptămâna 44; 52 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo\***  **N** **=** **131†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 8 săptămâni N** **=** **128†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 12 săptămâni**  **N** **=** **129†** |
| Remisiune clinică | 36% | 53%a | 49%b |
| Răspuns clinic | 44% | 59%b | 58%b |
| Remisiune clinică în absența corticosteroizilor | 30% | 47%a | 43%c |
| Remisiune clinică la pacienții: |  |  |  |
| în remisiune la începutul terapiei de întreținere | 46% (36/79) | 67% (52/78)a | 56% (44/78) |
| proveniți din studiul CRD3002‡ | 44% (31/70) | 63% (45/72)c | 57% (41/72) |
| netratați anterior cu Anti-TNFα | 49% (25/51) | 65% (34/52)c | 57% (30/53) |
| proveniți din studiul CRD3001§ | 26% (16/61) | 41% (23/56) | 39% (22/57) |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca reducerea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică  \* Pacienții din grupul placebo erau pacienți care au răspuns la ustekinumab și care au fost randomizați să utilizeze placebo la inițierea terapiei de întreținere.  † Pacienți care au avut un răspuns clinic de 100 de puncte la ustekinumab la începutul terapiei de întreținere  ‡ Pacienți care au eșuat la terapia convențională dar nu și la terapia cu anti-TNFα  § Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNFα  a p < 0,01  b p < 0,05  c nominal semnificativ (p < 0,05) | | | |

În studiul IM-UNITI, 29 din 129 pacienți nu au menținut răspunsul la ustekinumab atunci când au primit tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a primi ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI ≥ 220 de puncte și o creștere de ≥ 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă de 41,4% dintre pacienți la 16 săptămâni după ajustarea dozei.

Pacienții care nu au înregistrat răspuns clinic la inducția cu ustekinumab în săptămâna 8 a studiilor de inducție UNITI-1 și UNITI-2 (476 pacienți) au intrat în faza ne-randomizată a studiului de întreținere (IM-UNITI) și au utilizat la momentul respectiv o injecție subcutanată cu ustekinumab 90 mg. Opt săptămâni mai târziu, 50,5% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic și au continuat să utilizeze doze de întreținere la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți la care s-a administrat în continuare doza de întreținere, majoritatea au menținut răspunsul (68,1%) și au obținut remisiunea (50,2%) în săptămâna 44, în procente similare pacienților care au răspuns inițial la tratamentul cu ustekinumab.

Din 131 pacienți care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab și au fost randomizați în grupul placebo la începutul studiului de întreținere, 51 au pierdut ulterior răspunsul și au primit ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul și au reluat tratamentul cu ustekinumab au făcut acest lucru în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre acești 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar 39,2% la sută au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au primit prima doză de ustekinumab administrată subcutanat.

În studiul IM-UNITI, pacienţii care au rămas în studiu până la săptămâna 44 au fost eligibili pentru continuarea tratamentului într-un studiu de extensie. Dintre cei 567 pacienţi care au intrat şi au fost trataţi cu ustekinumab în studiul de extensie, remisiunea clinică şi răspunsul la tratament au fost, în general, menţinute până în săptămâna 252 atât pentru pacienţii la care terapiile cu TNF au eşuat, cât şi pentru pacienţii la care terapiile convenţionale au eşuat.

Nu au fost identificate motive noi de îngrijorare cu privire la siguranţă în cazul pacienţilor cu boală Crohn la care s-a administrat tratamentul timp de până la 5 ani în acest studiu de extensie.

*Endoscopie*

Aspectul endoscopic al mucoasei a fost evaluat în cadrul unui substudiu la 252 pacienți care au fost eligibili, deoarece prezentau activitate endoscopică a bolii la momentul inițial. Criteriul final de evaluare principal a fost modificarea valorii inițiale a Scorului Endoscopic Simplificat de Severitate a bolii pentru Boala Crohn (SES-CD), un scor compus pentru 5 segmente ileo-colonice privind existența/dimensiunea ulcerelor, procentul suprafeței mucoasei acoperite de ulcere, procentul suprafeței mucoasei afectate de orice alte leziuni și prezența/tipul de îngustare/stricturi. În săptămâna 8, după o doză unică de inducție intravenoasă, modificarea scorului SES-CD a fost mai mare în grupul de tratament cu ustekinumab (n = 155, modificarea medie = ‑2,8) comparativ cu grupul placebo (n = 97, modificarea medie = ‑0,7, p = 0,012).

*Răspunsul fistulei*

La un subgrup de pacienți cu fistulă de drenaj la momentul inițial (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dintre pacienții tratați cu ustekinumab au obținut un răspuns al fistulei în decurs de 44 săptămâni (definit ca o scădere de ≥ 50% a numărului fistulelor de drenaj față de valoarea inițială în studiul de inducție), comparativ cu 5/11 (45,5%) dintre pacienții care au primit placebo.

*Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate*

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată prin chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și chestionarul SF-36. În săptămâna 8, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri statistic semnificativ superioare și clinic semnificative a scorului total din IBDQ și a scorului rezumat al Componentei Mentale din SF-36, atât în studiul UNITI-1, cât și în studiul UNITI-2, precum și a scorului rezumat al Componentei Fizice din SF-36 în studiul UNITI-2, comparativ cu placebo. Aceste îmbunătățiri au fost, în general, mai bine menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul IM-UNITI până în săptămâna 44, comparativ cu placebo. Îmbunătăţirea calităţii vieţii corelată cu starea de sănătate a fost, în general, menţinută în timpul studiului de extensie până în săptămâna 252.

Imunogenicitate

În timpul tratamentului cu ustekinumab se pot dezvolta anticorpi la ustekinumab, majoritatea fiind neutralizanți. Formarea anticorpilor anti-ustekinumab este asociată atât cu clearance crescut, cât şi cu eficacitate redusă a ustekinumab, cu excepţia pacienţilor cu boală Crohn la care nu s-a observat o scădere a eficacităţii. Nu există nicio corelaţie aparentă între prezenţa anticorpilor anti-ustekinumab şi apariţia reacţiilor la locul injectării.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ustekinumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu boală Crohn. Stiloul injector (pen) preumplut nu a fost studiat pe pacienţi pediatrici cu psoriazis şi nu este recomandat pentru utilizarea de către copii şi adolescenţi.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

La subiecţii sănătoşi, timpul mediu pentru a atinge concentraţia serică maximă (tmax) a fost de 8,5 zile după o singură administrare subcutanată de 90 mg. După o singură administrare subcutanată fie de 45 mg, fie de 90 mg, valorile mediane ale tmax al ustekinumab la pacienţii cu psoriazis au fost comparabile cu cele observate la subiecţii sănătoşi.

Biodisponibilitatea absolută a ustekinumab după o singură administrare subcutanată a fost estimată a fi de 57,2% la pacienţii cu psoriazis.

Distribuţie

Volumul de distribuţie median în timpul fazei terminale (Vz) după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Metabolizare

Nu se cunoaşte calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminare

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi şi kg. Timpul de înjumătăţire (t1/2) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienţii cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn cu variaţii de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis şi artrită psoriazică. Într-o analiză farmacocinetică a populaţiilor, clearance-ul aparent (CL/F) şi volumul aparent de distribuţie (V/F) au fost de 0,456 l/zi şi, respectiv 15,7 l, la pacienţii cu psoriazis. Raportul CL/F al ustekinumab nu a fost influenţat de sexul pacientului. Analiza farmacocinetică a populaţiilor a demonstrat existenţa unei tendinţe către un clearance crescut al ustekinumab la pacienţii cu teste pozitive la anticorpi anti-ustekinumab.

Liniaritate

Expunerea sistemică la ustekinumab (Cmax şi ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporţional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg şi 4,5 mg/kg, sau după o singură administrare subcutanată de doze variind aproximativ între 24 mg şi 240 mg la pacienţii cu psoriazis.

Doză unică comparativ cu doze repetate

În general, profilurile concentraţiei serice de ustekinumab în funcţie de timp au fost previzibile după administrarea subcutanată a unei doze unice sau de doze repetate. La pacienții cu psoriazis, concentraţiile serice la starea de echilibru a ustekinumab au fost atinse în săptămâna 28 după dozele subcutanate iniţiale din săptămâna 0 şi 4, urmate de doze la interval de 12 săptămâni. Valoarea mediană a concentraţiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 0,21 μg/ml până la 0,26 μg/ml (45 mg) şi de la 0,47 μg/ml până la 0,49 μg/ml (90 mg). Nu a existat o acumulare aparentă a concentraţiei serice de ustekinumab în timp, când acesta s-a administrat subcutanat la interval de 12 săptămâni.

La pacienții cu boală Crohn, după o doză intravenoasă de ~ 6 mg/kg, începând cu săptămâna 8 a fost administrată o doză subcutanată de întreținere de 90 mg ustekinumab la interval de 8 sau 12 săptămâni. Concentrația de ustekinumab la starea de echilibru a fost atinsă până la începutul celei de a doua doze de întreținere. La pacienţii cu boală Crohn, mediana concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 1,97 μg/ml până la 2,24 μg/ml și de la 0,61 μg/ml până la 0,76 μg/ml pentru ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni sau respectiv, la interval de 12 săptămâni. Nivelurile minime de ustekinumab la starea de echilibru obținute cu ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni au fost asociate cu rate mai mari de remisiune clinică prin comparație cu nivelurile minime la starea de echilibru obținute cu doza de 90 mg administrată la interval de 12 săptămâni.

Impactul greutăţii corporale asupra farmacocineticii

Într-o analiză farmacocinetică a populaţiilor în care s-au utilizat date provenite de la pacienţi cu psoriazis, greutatea corporală s-a demonstrat a fi cea mai semnificativă variabilă concomitentă care afectează clearance-ul ustekinumab. Raportul CL/F mediu la pacienţii cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 55% mai mare comparativ cu pacienţii cu greutate ≤ 100 kg. Raportul V/F mediu la pacienţii cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 37% mai mare comparativ cu pacienţii cu o greutate ≤ 100 kg. Valoarea mediană a concentraţiilor serice minime pentru ustekinumab la pacienţii cu o greutate corporală mai mare (> 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 90 mg a fost comparabilă cu cea a pacienţilor cu o greutate corporală mai mică (≤ 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 45 mg. Rezultate similare au fost obţinute într-o analiză farmacocinetică populaţională de confirmare în care s-au utilizat date ce proveneau de la pacienţi cu artrită psoriazică.

Ajustarea frecvenţei de administrare a dozelor

La pacienții cu boala Crohn, pe baza datelor observate și a analizelor farmacocinetice populaționale, subiecții randomizați care au încetat să mai răspundă la tratament au avut, în timp, concentrații serice mai mici de ustekinumab comparativ cu subiecții care nu încetaseră să răspundă la tratament. În boala Crohn, ajustarea dozei de la 90 mg administrată la interval de 12 săptămâni la doza de 90 mg la interval de 8 săptămâni a fost asociată cu o creștere a concentrațiilor serice minime de ustekinumab, însoțită de o creștere a eficacității.

Grupe speciale de pacienţi

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienţii cu disfuncţii renale sau hepatice.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienţii vârstnici.

Farmacocinetica ustekinumab la pacienţii cu psoriazis a fost în general comparabilă la populaţia asiatică şi non-asiatică.

La pacienții cu boală Crohn, variabilitatea clearance-ului ustekinumab a fost influențată de greutatea corporală, valoarea albuminei serice, genul, și statusul anticorpilor la ustekinumab, în timp ce greutatea corporală a fost co-variabila principală care influențează volumul de distribuție. În plus, în boala Crohn, clearance-ul a fost afectat de proteina C reactivă, statusul eșecului la tratamentul cu antagonist TNF și rasă (asiatică versus celelalte rase). Impactul acestor co-variabile s-a situat într-un interval de ± 20% de valori normale sau de referință ale respectivului parametru PK, prin urmare ajustarea dozei nu este justificată în cazul acestor co-variabile. Utilizarea concomitentă a imunomodulatoarelor nu a exercitat un impact semnificativ asupra distribuirii ustekinumab.

În analiza farmacocinetică a populaţiilor, nu au existat indicii cu privire la efectul tutunului sau alcoolului etilic asupra farmacocineticii ustekinumab.

Biodisponibilitatea ustekinumab după administrarea cu seringă sau stilou injector (pen) preumplut a fost comparabilă.

Stiloul injector (pen) preumplut nu a fost studiat pe pacienţi pediatrici cu psoriazis şi nu este recomandat pentru utilizarea de către copii şi adolescenţi.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 şi/sau IL-23 la valori de 10 ng/ml nu a influenţat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării, incluzând şi evaluările de siguranţă farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere şi a dezvoltării efectuate la maimuţele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi şi nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog faţă de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la şoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienţilor cu psoriazis şi au avut ca rezultat concentraţii plasmatice maxime la maimuţe, cu valori de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab din cauza absenţei unor modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucişată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Polisorbat 80 (E 433)

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

12 luni

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

12 luni

Stilourile injectoare (pen) preumplute individuale pot fi păstrate la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 1 lună în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistrați în spațiul furnizat pe cutia exterioară data la care stiloul injector (pen) preumplut este scos pentru prima dată din frigider. În orice moment înainte de expirarea acestei perioade, produsul poate fi pus înapoi în frigider o dată şi păstrat până la data de expirare. După ce a fost păstrat la temperatura camerei, stiloul injector (pen) preumplut trebuie eliminat dacă nu este utilizat după perioada maximă de 1 lună sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este nevoie, stilourile injectoare (pen) preumplute individuale pot fi păstrate la temperatura camerei până la 30 °C (vezi pct. 6.3).

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

0,5 ml soluţie în seringă de sticlă de tip I, cu capacitate de 1 ml, cu un ac fix din oțel inoxidabil, de calibru 29, cu lungimea de 13 mm (1/2 inch), asamblat într-un stilou injector (pen) preumplut, cu o apărătoare de siguranţă pasivă.

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1 ml soluţie în seringă de sticlă de tip I, cu capacitate de 1 ml, cu un ac fix din oțel inoxidabil, de calibru 29, cu lungimea de 13 mm (1/2 inch), asamblat într-un stilou injector (pen) preumplut, cu o apărătoare de siguranţă pasivă.

Pyzchiva este disponibil în ambalaj cu 1 stilou injector (pen) preumplut.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Soluţia din stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva nu trebuie agitată. Înaintea administrării subcutanate, soluţia trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau modificări de culoare. Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis şi poate conţine câteva mici particule translucide sau albe de proteină. Acest aspect nu este neobişnuit pentru soluţiile proteice. Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluţia prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine. Înainte de administrare, Pyzchiva trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră). Instrucţiuni detaliate pentru utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Pyzchiva nu conţine conservanţi; prin urmare, orice medicament neutilizat rămas în stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat. Pyzchiva este furnizat în stilou injector (pen) preumplut de unică folosință. Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie reutilizat niciodată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Țările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/24/1801/004

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/24/1801/005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 19 aprilie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului substanţei biologic active

AGC Biologics A/S

Vandtårnsvej 83B

Søborg, 2860

Danemarca

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10,

2616 LR Delft

Ţările de Jos

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII SAU CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD)menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON (130 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyzchiva 130 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conţine ustekinumab 130 mg în 26 ml

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: Histidină, Clorhidrat de histidină monohidrat, Metionină, Edetat disodic, Sucroză, Polisorbat 80 (E 433), Apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

130 mg/26 ml

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru o singură utilizare.

Administrare intravenoasă după diluare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1801/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON (130 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pyzchiva 130 mg concentrat pentru perfuzie

ustekinumab

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare i.v. după diluare.

A nu se agita.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

130 mg/26 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: Histidină, Clorhidrat de histidină monohidrat, Polisorbat 80 (E 433), Sucroză, Apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

45 mg/0,5 ml

1 seringă preumplută

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

Administrare subcutanată

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Scrieţi data scoaterii de la frigider

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

Poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de până la 35 de zile, dar care să nu depășească data de expirare imprimată pe cutie.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1801/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Pyzchiva 45 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pyzchiva 45 mg injecție

ustekinumab

SC

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

45 mg/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: Histidină, Clorhidrat de histidină monohidrat, Polisorbat 80 (E 433), Sucroză, Apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

90 mg/1 ml

1 seringă preumplută

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

Administrare subcutanată

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Scrieţi data scoaterii de la frigider

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

Poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de până la 35 de zile, dar care să nu depășească data de expirare imprimată pe cutie.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1801/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Pyzchiva 90 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pyzchiva 90 mg injecție

ustekinumab

SC

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

90 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: Histidină, Clorhidrat de histidină monohidrat, Polisorbat 80 (E 433), Sucroză, Apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

45 mg/0,5 ml

1 stilou injector (pen) preumplut

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

Administrare subcutanată

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Scrieţi data scoaterii de la frigider

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de până la 1 lună, dar care să nu depășească data de expirare imprimată pe cutie.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1801/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Pyzchiva 45 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pyzchiva 45 mg injecție

ustekinumab

SC

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

45 mg/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (90 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: Histidină, Clorhidrat de histidină monohidrat, Polisorbat 80 (E 433), Sucroză, Apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

90 mg/1 ml

1 stilou injector (pen) preumplut

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

Administrare subcutanată

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Scrieţi data scoaterii de la frigider

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de până la 1 lună, dar care să nu depășească data de expirare imprimată pe cutie.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1801/005

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Pyzchiva 90 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (90 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pyzchiva 90 mg injecție

ustekinumab

SC

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

90 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Pyzchiva 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**

ustekinumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva

3. Cum să utilizaţi Pyzchiva

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Pyzchiva

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Pyzchiva**

Pyzchiva conţine substanţa activă „ustekinumab”, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Pyzchiva aparţine unei clase de medicamente numite „imunosupresoare”. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Pyzchiva**

Pyzchiva este utilizată pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:

* Boală Crohn moderată până la severă - la adulți

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți utiliza alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Pyzchiva pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva**

**Nu utilizaţi Pyzchiva**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva.

**Atenționări și precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Pyzchiva. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Pyzchiva poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Pyzchiva. Vezi „Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Pyzchiva spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică** **la ustekinumab**. Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum ustekinumabslăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** – riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă sau dacă prezentați orificii anormale ale pielii (fistule).**
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrita psoriazică –** precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu ustekinumab nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor –** nu se ştie dacă ustekinumab poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Pyzchiva.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

**Copii şi adolescenţi**

Ustekinumab nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani cu boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Pyzchiva**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Pyzchiva.
* Dacă ați utilizat Pyzchiva în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Pyzchiva înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să deveniţi gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea ustekinumab în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie aflată la vârstă fertilă, se recomandă să evitaţi o sarcină şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu ustekinumab şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu ustekinumab.
* Ustekinumab poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecții.
* Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veţi decide dacă veţi alăpta sau dacă veţi utiliza ustekinumab. Nu le faceţi pe ambele.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Ustekinumab nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Pyzchiva conține sodiu**

Pyzchivaconține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Totuși, înainte să vi se administreze Pyzchiva, acesta se amestecă cu o soluție care conține sodiu. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu restricţie de sodiu.

**Pyzchiva conţine polisorbat 80 (E433)**

Acest medicament conține 10,4 mg de polisorbat 80 (E433) per fiecare flacon (30 ml) echivalent cu 10,4 mg/26 ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

**3. Cum să utilizaţi Pyzchiva**

Pyzchiva este conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolii Crohn.

Pyzchiva 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă vă va fi administrat de către medicul dumneavoastră prin intermediul unui cateter în vena brațului dumneavoastră (perfuzie intravenoasă) cu durata de cel puțin o oră. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Pyzchiva** **trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Pyzchiva pe care trebuie să o primiți şi pentru cât timp.

**Adulți cu vârsta de 18** **ani și peste**

* Medicul va calcula doza recomandată pentru dumneavoastră a perfuziei intravenoase pe baza greutății dumneavoastră corporale.

|  |  |
| --- | --- |
| Greutatea dumneavoastră corporală | Doza |
| ≤ 55 kg | 260 mg |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg |
| > 85 kg | 520 mg |

* După inițierea dozei intravenoase, următoarea doză de 90 mg Pyzchiva vi se va administra sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată) după 8 săptămâni și apoi, la interval de 12 săptămâni.

**Cum se administrează Pyzchiva**

* Prima doză de Pyzchiva pentru tratamentul bolii Crohn este administrată de către un medic cu ajutorul unui cateter în vena de la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă).

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să utilizați Pyzchiva.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Dacă uitaţi o doză sau omiteți o vizită pentru utilizarea dozei, contactaţi medicul dumneavoastră pentru reprogramarea vizitei.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Nu este periculos să încetaţi să utilizaţi ustekinumab. Cu toate acestea, dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţiile alergice grave („anafilaxie”) sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1 000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau uşoară confuzie
* umflarea feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţia trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**Reacţii asociate perfuzării – Dacă sunteţi tratat pentru boala Crohn, prima doză de ustekinumab se administrează prin picurarea într-o venă (perfuzie intravenoasă). Unii pacienţi au prezentat reacţii alergice grave în timpul perfuziei.**

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respirație şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Pyzchiva.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Infecţiile nasului sau gâtului şi răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat („celulită”) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)

Ustekinumab vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, inclusiv infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi ustekinumab. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la contactul cu apa
* diaree
* tulburări de vedere sau pierdere a vederii
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, amețeală sau confuzie.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi ustekinumab până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – accentuarea roşeţii şi descuamarea pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10):

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Dureri de cap
* Mâncărimi („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Dureri în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100):

* Dureri de dinți
* Candidoză vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii, în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei („paralizie facială” sau „paralizie Bell”), care de obicei sunt temporare
* Modificare a psoriazisului cu roşeaţă şi apariţia unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1 000):

* Roşeaţă şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10 000):

* Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roşii, însoţite de mâncărime şi dureroase (pemfigoid bulos)
* Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Pyzchiva**

* Pyzchiva 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează într-un spital sau clinică, iar pacienții nu au nevoie să îl depoziteze sau mânuiască.
* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
* A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
* A nu se agita flacoanele de Pyzchiva. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament:**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă vedeţi alte particule străine care plutesc în soluţie (vezi pct. 6 „Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
* Dacă medicamentul a fost agitat energic.
* Dacă sigiliul este rupt.

Pyzchiva este numai pentru o singură utilizare. Orice soluție perfuzabilă diluată sau material neutilizat rămas în flacon şi seringă trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Pyzchiva**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare flacon conţine ustekinumab 130 mg în 26 ml.
* Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, metionină, edatat disodic, sucroză, polisorbat 80 (E 433) şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului**

Pyzchiva este un concentrat pentru soluție perfuzabilă limpede, incolor până la galben deschis. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conţine o singură doză într-un flacon din sticlă cu capacitatea de 30 ml. Fiecare flacon conţine ustekinumab 130 mg în 26 ml de concentrat de soluţie perfuzabilă.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sandoz nv/sa  Tél/Tel: +32 2 722 97 97 | **Lietuva**  Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  Tel: +370 5 2636 037 |
| **България**  Сандоз България КЧТ  Тел.: +359 2 970 47 47 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sandoz nv/sa  Tél/Tel.: +32 2 722 97 97 |
| **Česká republika**  Sandoz s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Sandoz Hungária Kft.  Tel.: +36 1 430 2890 |
| **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**  Sandoz A/S  Tlf: +45 63 95 10 00 | **Malta**  Sandoz Pharmaceuticals d.d.  Tel: +35699644126 |
| **Deutschland**  Hexal AG  Tel: +49 8024 908 0 | **Nederland**  Sandoz B.V.  Tel: +31 36 52 41 600 |
| **Eesti**  Sandoz d.d. Eesti filiaal  Tel: +372 665 2400 | **Österreich**  Sandoz GmbH  Tel: +43 5338 2000 |
| **Ελλάδα**  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000 | **Polska**  Sandoz Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 209 70 00 |
| **España**  Sandoz Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 900 456 856 | **Portugal**  Sandoz Farmacêutica Lda.  Tel: +351 21 000 86 00 |
| **France**  Sandoz SAS  Tél: +33 1 49 64 48 00 | **România**  Sandoz Pharmaceuticals SRL  Tel: +40 21 407 51 60 |
| **Hrvatska**  Sandoz d.o.o.  Tel: +385 1 23 53 111 | **Slovenija**  Sandoz farmacevtska družba d.d.  Tel: +386 1 580 29 02 |
| **Ireland**  Rowex Ltd.  Tel: + 353 27 50077 | **Slovenská republika**  Sandoz d.d. - organizačná zložka  Tel: +421 2 48 200 600 |
| **Italia**  Sandoz S.p.A.  Tel: +39 02 96541 | **Suomi/Finland**  Sandoz A/S  Puh/Tel: +358 10 6133 400 |
| **Κύπρος**  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000  **Latvija**  Sandoz d.d. Latvia filiāle  Tel: +371 67 892 006 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.**

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate:

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni pentru diluare:

Pyzchiva concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat și preparat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică.

1. Se calculează doza și numărul de flacoane de Pyzchiva necesare în funcție de greutatea pacientului (vezi pct. 3, Tabelul 1). Fiecare flacon de 26 ml de Pyzchiva conține ustekinumab 130 mg.

2. Extrageți și apoi aruncați din punga de perfuzie de 250 ml un volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de Pyzchiva care urmează să fie adăugat (eliminați 26 ml de clorură de sodiu pentru fiecare flacon de Pyzchiva necesar, pentru 2 flacoane se vor elimina 52 ml, pentru 3 flacoane se vor elimina 78 ml, pentru 4 flacoane se vor elimina 104 ml). Alternativ, poate fi utilizată o pungă de perfuzie de 250 ml cu soluție de clorură de sodiu 0,45%, USP.

3. Extrageți 26 ml de Pyzchiva din fiecare flacon necesar și adăugați-l în punga de perfuzie de 250 ml. Volumul final din punga de perfuzie ar trebui să fie de 250 ml. Se amestecă ușor.

4. Examinați vizual soluția diluată înainte de administrare. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibil opace, modificări de culoare sau particule străine.

5. Administrați soluția diluată în decurs de cel puțin o oră. După diluare, perfuzia trebuie finalizată în decurs de 72 de ore de la diluarea în punga de perfuzie. Dacă este necesar, soluția perfuzabilă diluată poate fi păstrată la o temperatură cuprinsă între 2 °C şi 8 °C timp de maximum 1 lună, şi la o temperatură a camerei de până la 30 °C timp de încă 72 de ore după scoaterea de la frigider, incluzând perioada de perfuzare.

6. Utilizați doar un set de perfuzie prevăzut cu filtru încorporat în linia de perfuzie, steril, apirogen, cu legare redusă de proteine (dimensiunea porilor de 0,2 microni).

7. Fiecare flacon este de unică folosință și orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Păstrare

Soluția perfuzabilă diluată poate fi păstrată la o temperatură a camerei de până la 30 °C timp de până la 72 de ore, inclusiv perioada de perfuzare. Dacă este necesar, soluția perfuzabilă diluată poate fi păstrată la o temperatură de 2 °C până la 8 °C timp de maximum 1 lună, şi la o temperatură a camerei de până la 30 °C timp de încă 72 de ore după scoaterea de la frigider, incluzând perioada de perfuzare. A nu se congela.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

ustekinumab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.



**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparţinătorul care va administra Pyzchiva unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva

3. Cum să utilizaţi Pyzchiva

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Pyzchiva

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Pyzchiva**

Pyzchiva conţine substanţa activă „ustekinumab”, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Pyzchiva aparţine unei clase de medicamente numite „imunosupresoare”. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Pyzchiva**

Pyzchiva este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste
* Artrită psoriazică - la adulți
* Boală Crohn moderată până la severă – la adulți

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care produce inflamaţie ce afectează pielea şi unghiile. Pyzchiva va diminua inflamaţia şi alte semne ale bolii.

Pyzchiva este utilizată la adulţi cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Pyzchiva este utilizată la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severecare nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

**Artrită psoriazică**

Artrita psoriazică este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis. Dacă aveţi artrită psoriazică activă veţi primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveţi un răspuns suficient la aceste medicamente, veţi primi Pyzchiva pentru:

* Reducerea semnelor şi simptomelor bolii de care suferiţi.
* Îmbunătăţirea funcţiei fizice.
* Încetinirea leziunilor articulare.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Pyzchiva pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva**

**Nu utilizaţi Pyzchiva**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 ).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva.

**Atenționări și precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de fiecare tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Pyzchiva. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Pyzchiva poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Pyzchiva. Vezi „Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Pyzchiva spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică** **la ustekinumab**. Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum ustekinumab slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă.**
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrită psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu ustekinumab nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor** – nu se ştie dacă ustekinumab poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Pyzchiva.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar

lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă

prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

**Copii şi adolescenţi**

Ustekinumab nu este recomandat pentru utilizare la copii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică sau boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Pyzchiva**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Pyzchiva.
* Dacă ați utilizat Pyzchiva în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Pyzchiva înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să deveniţi gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea ustekinumab în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie cu potenţial fertil, se recomandă să evitaţi o sarcină şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu ustekinumab şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu ustekinumab.
* Pyzchiva poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecții.
* Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veţi decide dacă veţi alăpta sau dacă veţi utiliza ustekinumab. Nu le faceţi pe ambele.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Ustekinumab nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Pyzchiva conţine polisorbat 80 (E433)**

Acest medicament conține 0,02 mg de polisorbat 80 (E433) per fiecare seringă preumplută (1 ml) echivalent cu 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

**3. Cum să utilizaţi Pyzchiva**

Pyzchiva este conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Pyzchiva.

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Pyzchiva** **trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Pyzchiva pe care trebuie să o utilizați şi pentru cât timp.

**Adulți cu vârsta de 18** **ani și peste**

**Psoriazis sau artrită psoriazică**

* Doza iniţială recomandată este de 45 mg Pyzchiva. Pacienţii care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
* După doza iniţială, veţi primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu şi apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza iniţială.

**Boală Crohn**

* În timpul tratamentului, prima doză de Pyzchiva de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă). După doza inițială, veți primi următoarea doză de 90 mg Pyzchiva după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecție sub piele (subcutanată).
* La unii pacienți, după prima injecție sub piele, administrarea dozei de 90 mg Pyzchiva se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veți primi următoarea doză.

**Copii și adolescenți cu vârsta de 6** **ani sau peste**

**Psoriazis**

* Deoarece Pyzchiva este disponibil doar sub formă de seringi preumplute de 45 mg şi 90 mg pentru injectare subcutanată, Pyzchiva nu este indicat pentru copiii şi adolescenţii cu psoriazis în plăci, care au o greutate mai mică de 60 kg. De aceea, nu este posibilă administrarea de Pyzchiva la pacienţi care necesită o doză mai mica de 45 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizat un alt produs care conţine ustekinumab sub formă de soluţie injectabilă de 45 mg în flacoane care asigură dozarea în funcţie de greutate.
* Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Pyzchiva ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
* Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg Pyzchiva.
* Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg Pyzchiva.
* După doza inițială, vi se va administra doza următoare după 4 săptămâni, iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

**Cum se administrează Pyzchiva**

* Pyzchivase administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Pyzchivapoate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
* Cu toate acestea, dumneavoastră şi medicul dumneavoastră puteţi decide dacă puteţi să vă injectaţi singur(ă) Pyzchiva. În această situaţie, veţi fi instruit cum să vă injectaţi singur(ă) Pyzchiva.
* Pentru informaţii privind modul în care se injectează Pyzchiva, vedeţi „Instrucţiuni de administrare” de la sfârşitul acestui prospect.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administraţi singur injecţia.

**Dacă utilizaţi mai mult Pyzchiva decât trebuie**

Dacă aţi utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Pyzchiva, adresaţi-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveţi întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Dacă uitaţi o doză, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Nu este periculos să încetaţi să utilizaţi ustekinumab. Cu toate acestea, dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţiile alergice grave („anafilaxie”) sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1 000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau uşoară confuzie
* umflare a feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţie trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respiraţie şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Pyzchiva.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Infecţiile nasului sau gâtului şi răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat („celulită”) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Ustekinumab vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, inclusiv infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi ustekinumab. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la contactul cu apa
* diaree
* tulburări de vedere sau pierderea vederii
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, amețeală sau confuzie.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi ustekinumab până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – accentuarea roşeţii şi descuamarea pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau ale dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10):

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Dureri de cap
* Mâncărimi („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Dureri în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100):

* Dureri de dinți
* Candidoză vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei („paralizie facială” sau „paralizie Bell”), care de obicei sunt temporare
* O modificare a psoriazisului cu roşeaţă şi apariţia unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1 000):

* Roşeaţă şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10 000):

* Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roşii, însoţite de mâncărime şi dureroase (pemfigoid bulos)
* Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi şi reacţii adverse care nu sunt menţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Pyzchiva**

* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2 °C–8 °C). A nu se congela.
* A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.
* Dacă este necesar, seringile preumplute cu Pyzchiva individuale pot fi păstrate și la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 35 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistrați în spațiul furnizat pe cutia exterioară data la care seringa preumplută este scoasă pentru prima dată din frigider. În orice moment înainte de finalul acestei perioade, produsul poate fi reintrodus în frigider o dată şi păstrat până la data de expirare. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringa trebuie eliminată dacă nu este utilizată după perioada maximă de 35 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
* A nu se agita seringile preumplute de Pyzchiva. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă vedeţi alte particule străine care plutesc în soluţie (vezi pct. 6 „Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu, congelat sau încălzit accidental).
* Dacă medicamentul a fost agitat energic.

Pyzchiva este numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de material neutilizat rămasă în seringă trebuie aruncată. Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Pyzchiva**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.
* Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E 433), sucroză, apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului**

Pyzchivaeste o soluţie injectabilă limpede, incoloră până la galben deschis. Soluţia poate conţine câteva mici particule de proteină, translucide sau albe. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conţine o singură doză, într-o seringă preumplută din sticlă de capacitate 1 ml. O seringă preumplută conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml de soluţie injectabilă.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| België/Belgique/Belgien  Sandoz nv/sa  Tél/Tel: +32 2 722 97 97 | Lietuva  Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  Tel: +370 5 2636 037 |
| България  Сандоз България КЧТ  Тел.: +359 2 970 47 47 | Luxembourg/Luxemburg  Sandoz nv/sa  Tél/Tel.: +32 2 722 97 97 |
| Česká republika  Sandoz s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | Magyarország  Sandoz Hungária Kft.  Tel.: +36 1 430 2890 |
| Danmark/Norge/Ísland/Sverige  Sandoz A/S  Tlf: +45 63 95 10 00 | Malta  Sandoz Pharmaceuticals d.d.  Tel: +35699644126 |
| Deutschland  Hexal AG  Tel: +49 8024 908 0 | Nederland  Sandoz B.V.  Tel: +31 36 52 41 600 |
| Eesti  Sandoz d.d. Eesti filiaal  Tel: +372 665 2400 | Österreich  Sandoz GmbH  Tel: +43 5338 2000 |
| Ελλάδα  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000 | Polska  Sandoz Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 209 70 00 |
| España  Sandoz Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 900 456 856 | Portugal  Sandoz Farmacêutica Lda.  Tel: +351 21 000 86 00 |
| France  Sandoz SAS  Tél: +33 1 49 64 48 00 | România  Sandoz Pharmaceuticals SRL  Tel: +40 21 407 51 60 |
| **Hrvatska**  Sandoz d.o.o.  Tel: +385 1 23 53 111 | Slovenija  Sandoz farmacevtska družba d.d.  Tel: +386 1 580 29 02 |
| Ireland  Rowex Ltd.  Tel: + 353 27 50077 | Slovenská republika  Sandoz d.d. - organizačná zložka  Tel: +421 2 48 200 600 |
| Italia  Sandoz S.p.A.  Tel: +39 02 96541 | Suomi/Finland  Sandoz A/S  Puh/Tel: +358 10 6133 400 |
| Κύπρος  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000  Latvija  Sandoz d.d. Latvia filiāle  Tel: +371 67 892 006 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

Trasabilitate:

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/.>

**Instrucţiuni pentru administrare**

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecţie. Cu toate acestea, dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră puteţi decide dacă vă puteţi injecta singur Pyzchiva. Dacă se întâmplă acest lucru, veţi fi instruit cum să vă autoinjectaţi Pyzchiva. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi întrebări referitoare la autoinjectare.

* Nu amestecaţi Pyzchiva cu alte lichide pentru injectare
* Nu agitaţi seringile preumplute de Pyzchiva. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiţi medicamentul dacă a fost agitat puternic.

Figura 1 ilustrează cum arată seringa preumplută.

A diagram of a syringe

Description automatically generated

Figura 1

**1. Verificaţi numărul de seringi preumplute şi pregătiţi materialele necesare:**

Pregătirea seringii preumplute pentru utilizare

* Scoateţi seringa preumplută din frigider. Lăsaţi seringa preumplută în afara cutiei aproximativ o jumătate de oră. Aceasta va permite soluţiei să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injectare (temperatura camerei). Nu încălziţi în niciun alt fel seringa preumplută (de exemplu, nu o încălziţi într-un cuptor cu microunde sau în apă fierbinte.). Nu scoateţi capacul de protecţie a acului în timp ce lăsaţi seringa să ajungă la temperatura camerei
* Ţineţi seringa preumplută de corpul acesteia şi cu acul protejat de capac orientat în sus
* Nu ţineţi seringa de capul pistonului, de piston, de marginile protectoare ale dispozitivului de protecţie a acului sau de capacul de protecţie a acului
* Nu împingeţi pistonul înapoi în niciun moment
* Nu scoateţi capacul de protecţie a acului până când nu sunteţi instruit să faceţi aceasta

Verificaţi seringa preumplută pentru a fi siguri că:

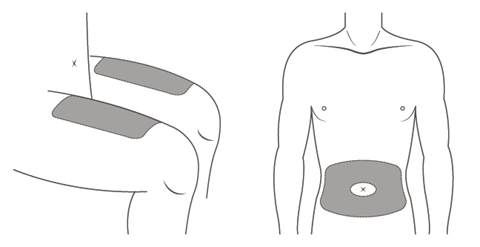
* Numărul de seringi preumplute şi concentraţia sunt corecte
* Dacă doza dumneavoastră este de 45 mg, veţi lua o seringă preumplută de 45 mg de Pyzchiva
* Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veţi lua două seringi preumplute de 45 mg de Pyzchiva şi va fi nevoie să vă administraţi două injecţii. Pentru aceste două injecţii alegeţi două locuri diferite (de exemplu o injecţie în coapsa dreaptă şi cealaltă injecţie în coapsa stângă) şi faceţi injecţiile imediat una după alta.
* este medicamentul recomandat
* data expirării nu este depăşită
* seringa preumplută nu este deteriorată
* soluţia din seringa preumplută este clară şi incoloră până la galben deschis
* soluţia din seringa preumplută nu prezintă modificări de culoare sau este tulbure şi nu conţine particule străine
* soluţia din seringa preumplută nu este îngheţată.

Pregătiţi toate lucrurile de care aveţi nevoie şi aşezaţi-le pe o suprafaţă curată. Acestea includ tampoane antiseptice, un tampon de vată sau tifon şi un recipient pentru obiecte ascuţite.

**2. Alegeţi şi pregătiţi locul injectării:**

Alegeţi locul injectării (vezi Figura 2)

* Pyzchiva este administrat prin injectare sub piele (subcutanat)
* Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puţin 5 cm distanţă de ombilic (buric)
* Dacă e posibil, nu folosiţi zone ale pielii care prezintă semne de psoriazis
* Dacă cineva vă asistă la administrarea injecţiei, atunci el sau ea poate alege, de asemenea, partea superioară a braţelor ca loc de injectare



\*Zonele de culoare gri sunt zonele recomandate pentru injectare

Figura 2

Pregătiţi locul de injectare

* Spălaţi-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă şi săpun
* Ştergeţi pielea de la locul injecţiei cu un tampon antiseptic
* **Nu** atingeţi din nou această zonă înainte de administrarea injecţiei
* **Nu** ventilaţi şi nu suflaţi spre locul curat

**3. Scoateţi capacul de protecţie al acului (vezi Figura 3):**

* Capacul de protecţie al acului **nu** trebuie îndepărtat până când nu sunteţi pregătit să injectaţi doza
* Luaţi seringa preumplută, ţineţi corpul seringii cu o mână
* Scoateţi capacul de protecţie al acului menţinând direcţia şi aruncaţi-l. Nu atingeţi pistonul seringii în timpul manevrării

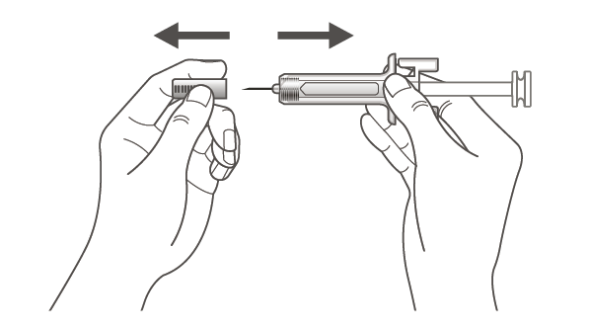


Figura 3

* Puteţi remarca o bulă de aer în interiorul seringii preumplute sau o picătură de lichid la capătul acului. Acestea sunt normale şi nu trebuie îndepărtate
* Nu atingeţi acul şi nici nu permiteţi ca acesta să atingă orice suprafaţă
* Nu utilizaţi seringa preumplută dacă a căzut pe jos fără a avea capacul de protecţie a acului. Daca acest lucru se întâmplă, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul
* Injectaţi doza imediat după îndepărtarea capacului de protecţie a acului.

**4. Injectaţi doza:**

* Ţineţi seringa preumplută cu o mână, între degetele mijlociu şi arătător şi plasaţi degetul mare pe capul pistonului şi utilizaţi cealaltă mână pentru a strânge uşor pielea între degetul mare şi arătător. Nu strângeţi tare
* Nu mişcaţi pistonul înapoi în niciun moment
* Cu o mişcare unică şi rapidă, introduceţi acul în piele, atât cât este posibil (vezi Figura 4)

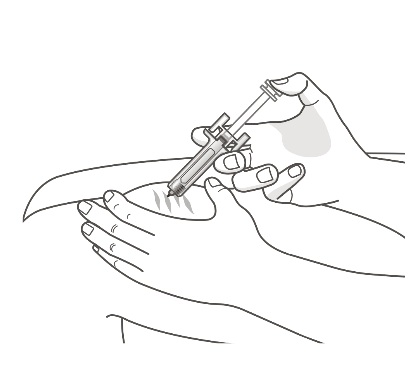


Figura 4

* Injectaţi medicamentul prin apăsarea pistonului până când capul pistonului este plasat complet între marginile protectoare ale dispozitivului de protecţie a acului (vezi Figura 5)

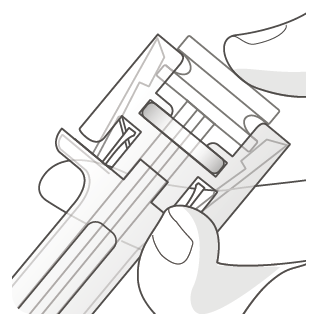


Figura 5

* Când pistonul este împins până la capătul cursei, continuaţi să exercitaţi o presiune pe capul pistonului, scoateţi acul şi eliberaţi pielea (vezi Figura 6)

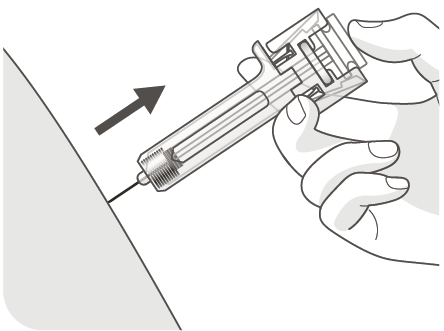


Figura 6

* Ridicaţi încet degetul mare de pe capul pistonului pentru a permite seringii golite să se mişte până când întreg acul este acoperit de dispozitivul de protecţie a acului, după cum este arătat în Figura 7:

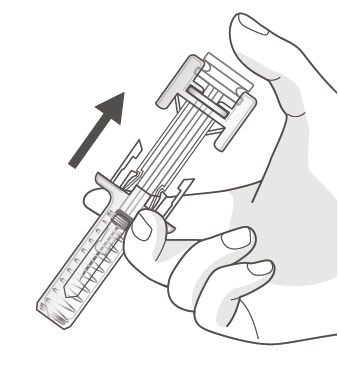


Figura 7

**5. După injectare:**

* Apăsaţi un tampon antiseptic pe locul injecţiei timp de câteva secunde după injectare.
* La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal.
* Puteţi apăsa locul de injectare cu un tampon de vată sau tifon şi să-l menţineţi timp de 10 secunde.
* Nu frecaţi pielea la locul de injectare. Puteţi acoperi locul injecţiei cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

**6. Eliminare:**

* Seringile utilizate trebuie plasate într-un recipient rezistent la înţepare, de exemplu un recipient pentru obiecte ascuţite (vezi Figura 8). Pentru siguranţa şi sănătatea dumneavoastră şi pentru siguranţa şi sănătatea celorlalţi, nu reutilizaţi niciodată seringile. Eliminaţi recipientul în concordanţă cu reglementările locale.
* Tampoanele antiseptice şi alte materiale pot fi eliminate odată cu gunoiul menajer.



Figura 8

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

ustekinumab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.



**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparţinătorul care va administra Pyzchiva unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva

3. Cum să utilizaţi Pyzchiva

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Pyzchiva

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Pyzchiva**

Pyzchiva conţine substanţa activă „ustekinumab”, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Pyzchiva aparţine unei clase de medicamente numite „imunosupresoare”. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Pyzchiva**

Pyzchiva este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste
* Artrită psoriazică - la adulți
* Boală Crohn moderată până la severă – la adulți

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care produce inflamaţie ce afectează pielea şi unghiile. Pyzchiva va diminua inflamaţia şi alte semne ale bolii.

Pyzchiva este utilizată la adulţi cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Pyzchiva este utilizată la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severecare nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

**Artrită psoriazică**

Artrita psoriazică este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis. Dacă aveţi artrită psoriazică activă veţi primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveţi un răspuns suficient la aceste medicamente, veţi primi Pyzchiva pentru:

* Reducerea semnelor şi simptomelor bolii de care suferiţi.
* Îmbunătăţirea funcţiei fizice.
* Încetinirea leziunilor articulare.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Pyzchiva pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva**

**Nu utilizaţi Pyzchiva**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva.

**Atenționări și precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de fiecare tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Pyzchiva. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Pyzchiva poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Pyzchiva. Vezi „Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Pyzchiva** **spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică** **la ustekinumab**. Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum ustekinumabslăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă.**
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu ustekinumab nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor** – nu se ştie dacă ustekinumab poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Pyzchiva.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

**Copii şi adolescenţi**

Ustekinumab nu este recomandat pentru utilizare la copii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică sau boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Pyzchiva**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Pyzchiva.
* Dacă ați utilizat Pyzchiva în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Pyzchiva înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să deveniţi gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea ustekinumab în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie cu potenţial fertil, se recomandă să evitaţi o sarcină şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu ustekinumab şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu ustekinumab.
* Pyzchiva poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecții.
* Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veţi decide dacă veţi alăpta sau dacă veţi utiliza ustekinumab. Nu le faceţi pe ambele.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Nu se cunoaşte dacă ustekinumab poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Pyzchiva conţine polisorbat 80 (E433)**

Acest medicament conține 0,04 mg de polisorbat 80 (E433) per fiecare seringă preumplută (1 ml) echivalent cu 0,04 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

**3. Cum să utilizaţi Pyzchiva**

Pyzchivaeste conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în

tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Pyzchiva.

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Pyzchiva trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Pyzchiva pe care trebuie să o utilizați şi pentru cât timp.

**Adulți cu vârsta de 18** **ani și peste**

**Psoriazis sau artrită psoriazică**

* Doza iniţială recomandată este de 45 mg Pyzchiva. Pacienţii care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
* După doza iniţială, veţi primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu şi apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza iniţială.

**Boală Crohn**

* În timpul tratamentului, prima doză de Pyzchiva de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă). După doza inițială, veți primi următoarea doză de 90 mg Pyzchiva după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecție sub piele (subcutanată).
* La unii pacienți, după prima injecție sub piele, administrarea dozei de 90 mg Pyzchiva se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veți primi următoarea doză.

**Copii și adolescenți cu vârsta de 6** **ani sau peste**

**Psoriazis**

* Deoarece Pyzchiva este disponibil doar sub formă de seringi preumplute de 45 mg şi 90 mg pentru injectare subcutanată, Pyzchiva nu este indicat pentru copiii şi adolescenţii cu psoriazis în plăci, care au o greutate mai mică de 60 kg. De aceea, dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte produse care conţine ustekinumab care oferă o astfel de opţiune.
* Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Pyzchiva ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
* Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg Pyzchiva.
* Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg Pyzchiva.
* După doza inițială, vi se va administra doza următoare după 4 săptămâni, iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

**Cum se administrează Pyzchiva**

* Pyzchivase administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului, Pyzchivapoate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
* Cu toate acestea, dumneavoastră şi medicul dumneavoastră puteţi decide dacă puteţi să vă injectaţi singur(ă) Pyzchiva. În această situaţie, veţi fi instruit cum să vă injectaţi singur(ă) Pyzchiva.
* Pentru informaţii privind modul în care se injectează Pyzchiva, vedeţi „Instrucţiuni de administrare” de la sfârşitul acestui prospect.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administraţi singur injecţia.

**Dacă utilizaţi mai mult Pyzchiva decât trebuie**

Dacă aţi utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Pyzchiva, adresaţi-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveţi întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

**Dacă uitaţi să utilizaţi** **Pyzchiva**

Dacă uitaţi o doză, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Nu este periculos să încetaţi să utilizaţi ustekinumab. Cu toate acestea, dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţiile alergice grave („anafilaxie”) sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1 000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau uşoară confuzie
* umflare a feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţie trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome cum tuse, dificultăți de respiraţie şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Pyzchiva.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Infecţiile nasului sau gâtului şi răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat („celulită”) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Ustekinumab vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, inclusiv infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi ustekinumab. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la contactul cu apa
* diaree
* tulburări de vedere sau pierderea vederii
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, amețeală sau confuzie.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi ustekinumab până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – accentuarea roşeţii şi descuamarea pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10):

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Dureri de cap
* Mâncărimi („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Dureri în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100):

* Dureri de dinți
* Candidoză vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei („paralizie facială” sau „paralizie Bell”), care de obicei sunt temporare
* O modificare a psoriazisului cu roşeaţă şi apariţia unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1 000):

* Roşeaţă şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10 000):

* Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roşii, însoţite de mâncărime şi dureroase (pemfigoid bulos).
* Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi şi reacţii adverse care nu sunt menţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Pyzchiva**

* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2 °C– 8 °C). A nu se congela.
* A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.
* Dacă este necesar, seringile preumplute cu Pyzchiva individuale pot fi păstrate și la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 35 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistrați în spațiul furnizat pe cutia exterioară data la care seringa preumplută este scoasă pentru prima dată din frigider. În orice moment înainte de finalul acestei perioade, produsul poate fi pus înapoi în frigider o dată şi păstrat până la data de expirare. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringa trebuie eliminată dacă nu este utilizată după perioada maximă de 35 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
* A nu se agita seringile preumplute de Pyzchiva. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă vedeţi alte particule străine care plutesc în soluţie (vezi pct. 6 „Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
* Dacă medicamentul a fost agitat energic.

Pyzchiva este numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de material neutilizat rămasă în seringă trebuie aruncată. Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Pyzchiva**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml.
* Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E 433), sucroză, apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului**

Pyzchivaeste o soluţie injectabilă limpede, incoloră până la galben deschis. Soluţia poate conţine câteva mici particule de proteină translucide sau albe. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conţine o singură doză, într-o seringă preumplută din sticlă a 1 ml. O seringă preumplută conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml de soluţie injectabilă.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| België/Belgique/Belgien  Sandoz nv/sa  Tél/Tel: +32 2 722 97 97 | Lietuva  Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  Tel: +370 5 2636 037 |
| България  Сандоз България КЧТ  Тел.: +359 2 970 47 47 | Luxembourg/Luxemburg  Sandoz nv/sa  Tél/Tel.: +32 2 722 97 97 |
| Česká republika  Sandoz s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | Magyarország  Sandoz Hungária Kft.  Tel.: +36 1 430 2890 |
| Danmark/Norge/Ísland/Sverige  Sandoz A/S  Tlf: +45 63 95 10 00 | Malta  Sandoz Pharmaceuticals d.d.  Tel: +35699644126 |
| Deutschland  Hexal AG  Tel: +49 8024 908 0 | Nederland  Sandoz B.V.  Tel: +31 36 52 41 600 |
| Eesti  Sandoz d.d. Eesti filiaal  Tel: +372 665 2400 | Österreich  Sandoz GmbH  Tel: +43 5338 2000 |
| Ελλάδα  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000 | Polska  Sandoz Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 209 70 00 |
| España  Sandoz Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 900 456 856 | Portugal  Sandoz Farmacêutica Lda.  Tel: +351 21 000 86 00 |
| France  Sandoz SAS  Tél: +33 1 49 64 48 00 | România  Sandoz Pharmaceuticals SRL  Tel: +40 21 407 51 60 |
| **Hrvatska**  Sandoz d.o.o.  Tel: +385 1 23 53 111 | Slovenija  Sandoz farmacevtska družba d.d.  Tel: +386 1 580 29 02 |
| Ireland  Rowex Ltd.  Tel: + 353 27 50077 | Slovenská republika  Sandoz d.d. - organizačná zložka  Tel: +421 2 48 200 600 |
| Italia  Sandoz S.p.A.  Tel: +39 02 96541 | Suomi/Finland  Sandoz A/S  Puh/Tel: +358 10 6133 400 |
| Κύπρος  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000  Latvija  Sandoz d.d. Latvia filiāle  Tel: +371 67 892 006 |  |

Trasabilitate:

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

**Acest prospect a fost revizuit în ZZ/AAAA**

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/.>

**Instrucţiuni pentru administrare**

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecţie. Cu toate acestea, dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră puteţi decide dacă vă puteţi injecta singur Pyzchiva. Dacă se întâmplă acest lucru, veţi fi instruit cum să vă autoinjectaţi Pyzchiva. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi întrebări referitoare la autoinjectare.

* Nu amestecaţi Pyzchiva cu alte lichide pentru injectare
* Nu agitaţi seringile preumplute de Pyzchiva. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiţi medicamentul dacă a fost agitat puternic.

Figura 1 ilustrează cum arată seringa preumplută

A diagram of a syringe

Description automatically generated

Figura 1

**1. Verificaţi numărul de seringi preumplute şi pregătiţi materialele necesare:**

Pregătirea seringii preumplute pentru utilizare

* Scoateţi seringa preumplută din frigider. Lăsaţi seringa preumplută în afara cutiei aproximativ o jumătate de oră. Aceasta va permite soluţiei să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injectare (temperatura camerei). Nu încălziţi în niciun alt fel seringa preumplută (de exemplu, nu o încălziţi într-un cuptor cu microunde sau în apă fierbinte.). Nu scoateţi capacul de protecţie în timp ce lăsaţi seringa să ajungă la temperatura camerei
* Ţineţi seringa preumplută de corpul acesteia şi cu acul protejat de capac orientat în sus
* Nu ţineţi seringa de capul pistonului, de piston, de marginile protectoare ale dispozitivului de protecţie a acului, sau de capacul acestuia
* Nu împingeţi pistonul înapoi în niciun moment
* Nu scoateţi capacul de protecţie a acului de seringa preumplută până când nu sunteţi instruit să faceţi asta

Verificaţi seringa preumplută pentru a fi sigur că:

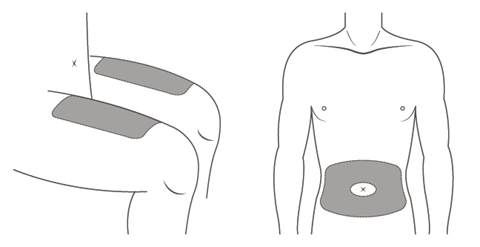
* numărul de seringi preumplute şi concentraţiile sunt corecte
* dacă doza dumneavoastră este 90 mg, veţi lua o seringă preumplută de Pyzchiva 90 mg
* este medicamentul recomandat
* data expirării nu este depăşită
* seringa preumplută nu este deteriorată
* soluţia din seringa preumplută este clară şi incoloră până la galben deschis
* soluţia din seringa preumplută nu prezintă modificări de culoare sau este tulbure şi nu conţine particule străine
* soluţia din seringa preumplută nu este îngheţată.

Pregătiţi toate lucrurile de care aveţi nevoie şi aşezaţi-le pe o suprafaţă curată. Acestea includ tampoane antiseptice, un tampon de vată sau tifon şi un recipient pentru obiecte ascuţite.

**2. Alegeţi şi pregătiţi locul injectării:**

Alegeţi locul injectării (vezi Figura 2)

* Pyzchiva este administrat prin injectare sub piele (subcutanat).
* Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puţin 5 cm distanţă de ombilic (buric).
* Dacă e posibil, nu folosiţi zone ale pielii care prezintă semne de psoriazis.
* Dacă cineva vă asistă la administrarea injecţiei, atunci el sau ea poate alege, de asemenea, partea superioară a braţelor ca loc de injectare.



\*Zonele de culoare gri sunt zonele recomandate pentru injectare

Figura 2

Pregătiţi locul de injectare

* Spălaţi-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă şi săpun
* Ştergeţi pielea de la locul injecţiei cu un tampon antiseptic.
* **Nu** atingeţi din nou această zonă înainte de administrarea injecţiei.
* **Nu** ventilaţi şi nu suflaţi spre locul curat

**3. Scoateți capacul de protecţie a acului (vezi Figura 3):**

* Capacul de protecţie nu trebuie îndepărtat până când nu sunteţi gata să injectaţi doza
* Luaţi seringa preumplută, ţineţi corpul seringii cu o mână
* Scoateți capacul de protecţie a acului drept înainte şi aruncaţi-l. Nu atingeţi pistonul în timpul manevrării

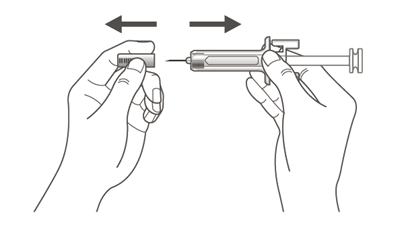


Figura 3

* Puteţi remarca o bulă de aer în seringa preumplută sau o picătură de lichid la capătul acului. Amândouă situaţiile sunt normale şi nu trebuie îndepărtate
* Nu atingeţi acul şi nu permiteţi atingerea oricărei suprafeţe
* Nu utilizaţi seringa preumplută dacă a căzut pe jos fără a avea capacul de protecţie a acului la locul său. Dacă acest lucru se produce, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul
* Injectaţi prompt doza, după ce aţi îndepărtat capacul acului

**4. Injectaţi doza:**

* Ţineţi seringa preumplută cu o mână, între degetele arătător şi mijlociu şi plasaţi degetul mare pe capul pistonului şi utilizaţi cealaltă mână pentru a strânge cu blândeţe pielea între degetul mare şi arătător. Nu strângeţi cu putere
* Nu trageţi pistonul înapoi niciun moment
* Cu o mişcare unică şi rapidă, introduceţi acul prin piele, atât cât este posibil (vezi Figura 4)

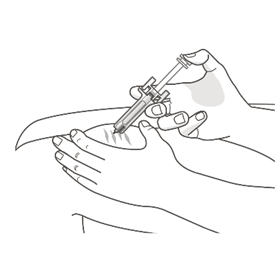


Figura 4

* Injectaţi medicamentul prin apăsarea pistonului până când capul acestuia este complet plasat între marginile protectoare ale dispozitivului de protecţie a acului (vezi Figura 5)

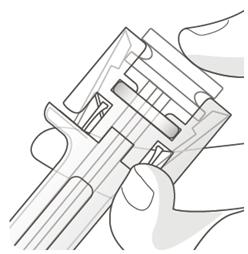


Figura 5

* Când pistonul este împins până la capătul cursei, continuaţi şi exercitaţi o presiune pe capul pistonului, scoateţi acul şi lăsaţi pielea să-şi revină (vezi Figura 6)

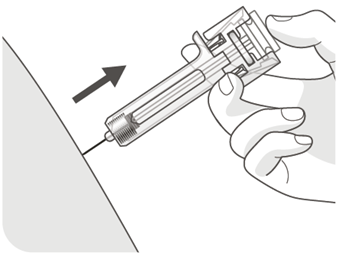


Figura 6

* Luaţi încet degetul mare de pe capul pistonului pentru a permite seringii goale să se deplaseze până când acul întreg este acoperit de dispozitivul de protecţie a acului, aşa cum este arătat în Figura 7:

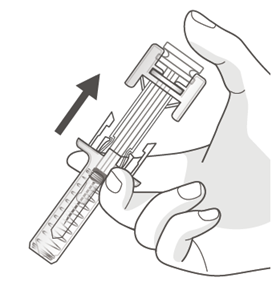


Figura 7

**5. După injectare:**

* Apăsaţi un tampon antiseptic pe locul injecţiei timp de câteva secunde după injectare.
* La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal.
* Puteţi apăsa locul de injectare cu un tampon de vată sau tifon şi să-l menţineţi timp de 10 secunde.
* Nu frecaţi pielea la locul de injectare. Puteţi acoperi locul injecţiei cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

**6. Eliminare:**

* Seringile utilizate trebuie plasate într-un recipient rezistent la înţepare, de exemplu un recipient pentru obiecte ascuţite (vezi Figura 8). Pentru siguranţa şi sănătatea dumneavoastră şi pentru siguranţa şi sănătatea celorlalţi, nu reutilizaţi niciodată seringile. Eliminaţi recipientul în concordanţă cu reglementările locale.
* Tampoanele antiseptice şi alte materiale pot fi eliminate odată cu gunoiul menajer.



Figura 8

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Pyzchiva 45 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**

ustekinumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva
3. Cum să utilizaţi Pyzchiva
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Pyzchiva
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. **Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Pyzchiva**

Pyzchiva conţine substanţa activă „ustekinumab”, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Pyzchiva aparţine unei clase de medicamente numite imunosupresoare. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Pyzchiva**

Pyzchiva administrată prin intermediul stiloului injector (pen) preumplut este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Psoriazis în plăci - la adulţi
* Artrită psoriazică - la adulţi
* Boală Crohn moderat până la severă - la adulţi

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care produce inflamaţie ce afectează pielea şi unghiile. Pyzchiva va diminua inflamaţia şi alte semne ale bolii.

Pyzchiva administrată prin intermediul stiloului injector (pen) preumplut este utilizată la adulţi cu psoriazis în plăci cu forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

**Artrită psoriazică**

Artrita psoriazică este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis. Dacă aveţi artrită psoriazică activă veţi primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveţi un răspuns suficient la aceste medicamente, veţi primi Pyzchiva pentru:

* Reducerea semnelor şi simptomelor bolii de care suferiţi;
* Îmbunătăţirea funcţiei fizice;
* Încetinirea leziunilor articulare.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Pyzchiva pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva**

**Nu utilizaţi Pyzchiva**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 ).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva.

**Atenționări și precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de fiecare tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Pyzchiva. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Pyzchiva poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Pyzchiva. Vezi „Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Pyzchiva spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică** **la ustekinumab**. Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum ustekinumab slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă.**
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrită psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu ustekinumab nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor** – nu se ştie dacă ustekinumab poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Pyzchiva.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar

lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă

prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

**Copii şi adolescenţi**

Stiloul injector (pen) preumplut cu ustekinumab nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cu psoriazis, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă. În cazul copiilor cu vârsta de 6 ani şi peste şi al adolescenţilor cu psoriazis trebuie utilizate, în schimb, stiloul preumplut sau flaconul.

Ustekinumab nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică, boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Pyzchiva**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Pyzchiva.
* Dacă aţi utilizat Pyzchiva în timpul sarcinii, informaţi-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Pyzchiva înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenţia tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naştere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, cereţi sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformaţii congenitale la copiii expuşi la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experienţă limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea ustekinumab în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie cu potenţial fertil, se recomandă să evitaţi o sarcină şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu ustekinumab şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu ustekinumab.
* Pyzchiva poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecţii.
* Este important să îi informaţi pe medicii copilului dumneavoastră şi pe ceilalţi profesionişti din domeniul sănătăţii care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenţia tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naştere, dacă dumneavoastră aţi primit tratament cu Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantităţi foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veţi decide dacă veţi alăpta sau dacă veţi utiliza ustekinumab. Nu le faceţi pe ambele.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Ustekinumab nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Pyzchiva conţine polisorbat 80 (E433)**

Acest medicament conţine 0,02 mg de polisorbat 80 (E433) per fiecare stilou (pen) preumplut (1 ml), echivalent cu 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

1. **Cum să utilizaţi Pyzchiva**

Pyzchiva este conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Pyzchiva.

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur. Vorbiţi cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Pyzchiva trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Pyzchiva pe care trebuie să o utilizaţi şi pentru cât timp.

**Adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste**

**Psoriazis sau artrită psoriazică**

* Doza iniţială recomandată este de 45 mg Pyzchiva. Pacienţii care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
* După doza iniţială, veţi primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu şi apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza iniţială.

**Boală Crohn**

* În timpul tratamentului, prima doză de Pyzchiva de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul braţului (perfuzie intravenoasă). După doza iniţială, veţi primi următoarea doză de 90 mg Pyzchiva după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecţie sub piele (subcutanată).
* La unii pacienţi, după prima injecţie sub piele, administrarea dozei de 90 mg Pyzchiva se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veţi primi următoarea doză.

**Cum se administrează Pyzchiva**

* Pyzchiva se administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Pyzchiva poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
* Cu toate acestea, dumneavoastră şi medicul dumneavoastră puteţi decide dacă puteţi să vă injectaţi singur(ă) Pyzchiva. În această situaţie, veţi fi instruit cum să vă injectaţi singur(ă) Pyzchiva.
* Pentru informaţii privind modul în care se injectează Pyzchiva, vedeţi „Instrucţiuni de administrare” de la sfârşitul acestui prospect.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administraţi singur injecţia.

**Dacă utilizaţi mai mult Pyzchiva decât trebuie**

Dacă aţi utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Pyzchiva, adresaţi-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveţi întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Dacă uitaţi o doză, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Nu este periculos să încetaţi să utilizaţi ustekinumab. Cu toate acestea, dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţiile alergice grave („anafilaxie”) sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1 000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau uşoară confuzie
* umflare a feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţie trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respiraţie şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Pyzchiva.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Infecţiile nasului sau gâtului şi răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat („celulită”) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Ustekinumab vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, inclusiv infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi ustekinumab. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la contactul cu apa
* diaree
* tulburări de vedere sau pierderea vederii
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, amețeală sau confuzie.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi ustekinumab până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – accentuarea roşeţii şi descuamarea pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau ale dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10):

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Dureri de cap
* Mâncărimi („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Dureri în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100):

* Dureri de dinți
* Candidoză vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei („paralizie facială” sau „paralizie Bell”), care de obicei sunt temporare
* O modificare a psoriazisului cu roşeaţă şi apariţia unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1 000):

* Roşeaţă şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10 000):

* Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roşii, însoţite de mâncărime şi dureroase (pemfigoid bulos)
* Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi şi reacţii adverse care nu sunt menţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Pyzchiva**

* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
* A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
* Dacă este necesar, stilourile injectoare (pen) preumplute cu Pyzchiva individuale pot fi păstrate şi la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 1 lună în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistraţi, în spaţiul prevăzut pe cutia exterioară, data la care stiloul injector (pen) preumplut este scos pentru prima dată din frigider. În orice moment înainte de sfârşitul acestei perioade, produsul poate fi pus înapoi în frigider o dată şi păstrat acolo până la data expirării. După ce a fost păstrat la temperatura camerei, stiloul injector (pen) trebuie eliminat dacă nu este utilizat în termen de maximum 1 lună sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
* A nu se agita stilourile injectoare (pen) preumplute cu Pyzchiva. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament:**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă vedeţi alte particule străine care plutesc în soluţie (vezi pct. 6 „Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
* Dacă medicamentul a fost agitat energic.

Pyzchiva este numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de material neutilizat rămasă în stiloul injector (pen) preumplut trebuie aruncată. Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

1. **Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Pyzchiva**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.
* Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului**

Pyzchiva este o soluţie injectabilă limpede, incoloră până la galben deschis. Soluţia poate conţine câteva mici particule de proteină translucide sau albe. Este furnizată într-un ambalaj de carton care conţine o singură doză, într-un stilou injector (pen) preumplut cu capacitatea de 1 ml. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml de soluţie injectabilă.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sandoz nv/sa  Tél/Tel: +32 2 722 97 97 | **Lietuva**  Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  Tel: +370 5 2636 037 |
| **България**  Сандоз България КЧТ  Тел.: +359 2 970 47 47 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sandoz nv/sa  Tél/Tel.: +32 2 722 97 97 |
| **Česká republika**  Sandoz s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Sandoz Hungária Kft.  Tel.: +36 1 430 2890 |
| **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**  Sandoz A/S  Tlf: +45 63 95 10 00 | **Malta**  Sandoz Pharmaceuticals d.d.  Tel: +35699644126 |
| **Deutschland**  Hexal AG  Tel: +49 8024 908 0 | **Nederland**  Sandoz B.V.  Tel: +31 36 52 41 600 |
| **Eesti**  Sandoz d.d. Eesti filiaal  Tel: +372 665 2400 | **Österreich**  Sandoz GmbH  Tel: +43 5338 2000 |
| **Ελλάδα**  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000 | **Polska**  Sandoz Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 209 70 00 |
| **España**  Sandoz Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 900 456 856 | **Portugal**  Sandoz Farmacêutica Lda.  Tel: +351 21 000 86 00 |
| **France**  Sandoz SAS  Tél: +33 1 49 64 48 00 | **România**  Sandoz Pharmaceuticals SRL  Tel: +40 21 407 51 60 |
| **Hrvatska**  Sandoz d.o.o.  Tel: +385 1 23 53 111 | **Slovenija**  Sandoz farmacevtska družba d.d.  Tel: +386 1 580 29 02 |
| **Ireland**  Rowex Ltd.  Tel: + 353 27 50077 | **Slovenská republika**  Sandoz d.d. - organizačná zložka  Tel: +421 2 48 200 600 |
| **Italia**  Sandoz S.p.A.  Tel: +39 02 96541 | **Suomi/Finland**  Sandoz A/S  Puh/Tel: +358 10 6133 400 |
| **Κύπρος**  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000  **Latvija**  Sandoz d.d. Latvia filiāle  Tel: +371 67 892 006 |  |

Trasabilitate:  
  
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu/.).

**INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**Pyzchiva**

**(ustekinumab)**

**injectabil, pentru administrare subcutanată**

**Stilou injector (pen) preumplut**

**Instrucţiuni privind injectarea Pyzchiva cu un stilou injector (pen) preumplut.**

**Citiţi aceste instrucţiuni de utilizare înainte de a începe să utilizaţi Pyzchiva.** **Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate cum să pregătiţi şi să vă administraţi corect injecţia cu Pyzchiva.**

Dacă nu vă puteţi administra singur(ă) injecţia:

* cereţi ajutor medicului dumneavoastră sau
* rugaţi pe cineva care a fost instruit de către un medic să vă administreze injecţiile.

**Nu** încercaţi să vă injectaţi personal Pyzchiva decât după ce medicul dumneavoastră v-a arătat cum să vă injectaţi Pyzchiva.

**Aveţi nevoie de ajutor?**

Sunaţi-l pe medicul dumneavoastră pentru a-i adresa orice întrebări pe care le aveţi. Pentru asistenţă suplimentară sau pentru a comunica opiniile şi experienţele dumneavoastră, consultaţi prospectul pentru informaţiile de contact ale reprezentantului dumneavoastră pe plan local.

**Ghid pentru piese:**

**Înainte de utilizare**

A close-up of a pregnancy test

Description automatically generated

Capacul acului (aplicat)

Vizor de inspecţie

Data expirării (Exp:)

Indicator galben

**După utilizare**

A close-up of a pregnancy test

Description automatically generated

Capacul acului (extras)

Apărătoarea acului

(acul este ascuns în interior)

Indicator galben

(injectare completă)

**Figura A**

**Informaţii importante pe care trebuie să le ştiţi înainte de a utiliza Pyzchiva**

* **Numai pentru injectare subcutanată** (injectaţi direct sub piele)
* **Nu** scoateţi capacul acului decât când sunteţi pregătit(ă) să vă injectaţi.
* **Nu agitaţi în niciun moment stiloul injector (pen) preumplut.** Agitarea stiloului injector (pen) preumplut poate deteriora medicamentul Pyzchiva.

**Cum se păstrează stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva:**

* Păstraţi Pyzchiva în frigider la o temperatură de 2 °C până la 8 °C.
* Păstraţi Pyzchiva în ambalajul secundar, pentru a-l proteja de lumină şi deteriorări fizice.
* Dacă este necesar, stilourile injectoare (pen) preumplute cu Pyzchiva individuale pot fi păstrate şi la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 1 lună în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistraţi, în spaţiul prevăzut pe cutia exterioară, data la care stiloul injector (pen) preumplut este scos pentru prima dată din frigider. În orice moment înainte de sfârşitul acestei perioade, produsul poate fi pus înapoi în frigider o dată şi păstrat acolo până la data expirării. După ce a fost păstrat la temperatura camerei, stiloul injector (pen) trebuie eliminat dacă nu este utilizat în termen de maximum 1 lună sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima. **Nu** păstraţi Pyzchiva în condiţii de căldură sau frig extreme.
* **Nu-l** congelaţi.

**Pregătirea pentru injectarea cu stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva**

**Pasul 1 Înainte de a începe, verificaţi ambalajul original de carton, pentru a vă asigura că conţine doza corectă.** Medicul dumneavoastră v-a prescris o doză de 45 mg sau 90 mg.

* Dacă doza dumneavoastră este de 45 mg, veţi primi un stilou injector (pen) preumplut de 45 mg.
* Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veţi primi fie un stilou injector (pen) preumplut de 90 mg, fie două stilouri injectoare (pen) preumplute de câte 45 mg. Dacă primiţi două stilouri injectoare (pen) preumplute de câte 45 mg în locul unei doze de 90 mg, va trebuie să vă administraţi două injecţii, succesiv.

**Pasul 2 Adunaţi materialele necesare**

* **Pasul 2.1:** Alegeţi o suprafaţă de lucru bine luminată, curată şi plană.
* **Pasul 2.2:** Adunaţi materialele necesare pentru pregătirea şi administrarea injecţiei **(Figura B)**.
* Veţi avea nevoie de următoarele materiale.
  + Incluse în ambalajul de carton:

-Stilou injector (pen) preumplut cu Pyzchiva

* + Neincluse în ambalajul de carton:

- Tampon cu alcool  
- Tampoane de vată sau comprese sterile   
- Bandaj adeziv  
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite **(vezi „Eliminarea stiloului injector (pen) preumplut cu Pyzchiva”.)**

A close-up of a test

Description automatically generated

**Tampon cu alcool**

**Figura B**

**Pasul 3 Examinaţi stiloul injector (pen) preumplut** **(Figura C)**

* **Pasul 3.1:** Verificaţi data expirării de pe stiloul injector (pen) preumplut sau de pe ambalajul de carton.
* **Pasul 3.2:** Examinaţi medicamentul prin vizorul de inspecţie şi verificaţi dacă prezintă particule sau decolorări. Medicamentul trebuie să fie limpede şi incolor până la galben deschis, cu puţine particule albe.
* **Pasul 3.3:** Verificaţi ca stiloul injector (pen) să nu fie deteriorat.
* **Nu** utilizaţi Pyzchiva dacă:
  + data expirării a fost depăşită sau dacă stiloul injector (pen) preumplut a fost păstrat la temperatura camerei, până la 30 ºC, pentru o perioadă mai mare decât perioada maximă unică de 1 lună sau dacă stiloul injector (pen) preumplut a fost depozitat la o temperatură de peste 30 ºC;
  + este îngheţat, decolorat, tulbure sau dacă are particule mari;
  + este deteriorat;
  + a fost scăpat pe jos şi este fisurat sau rupt.
* Este normal să se vadă 1 sau mai multe bule prin vizorul de inspecţie.

A close-up of a test

Description automatically generated

*Clar? Incolor?*

*Fără particule?*

*Nu este expirat?*

*Nu este deteriorat?*

**Figura C**

A clock with a number on it

Description automatically generated**Pasul 4 Lăsaţi medicamentul să ajungă la temperatura camerei**

* Pentru o injectare mai confortabilă, scoateţi din frigider stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva şi lăsaţi-l să stea la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute înainte de injectare.
* **Nu** încălziţi în niciun alt fel stiloul injector (pen) preumplut (de exemplu, nu-l încălziţi într-un cuptor cu microunde sau în apă fierbinte).

**Pasul 5 Spălaţi-vă pe mâini**

* Spălaţi bine mâinile cu săpun şi apă caldă **(Figura D).**

A drawing of a person washing their hands

Description automatically generated

**Figura D**

**Pasul 6 Alegeţi locul de injectare**

* Alegeţi un loc de injectare în partea superioară a picioarelor (coapse) sau în partea inferioară a abdomenului (abdomen inferior), cu excepţia unei zone de 5 centimetri din jurul ombilicului (buricului). Dacă injecţia vă este administrată de un îngrijitor, poate fi utilizată şi zona exterioară a braţelor. **(Figura E)**
* **Folosiţi un loc de administrare a injecţiei diferit pentru fiecare injectare.**
* **Nu** administraţi injecţia într-o zonă a pielii care este sensibilă, învineţită, înroşită, tare sau care prezintă semne de psoriazis.

A diagram of a person's body

Description automatically generated

**Figura E**

**Pasul 7 Curăţaţi porţiunea de piele de la locul injectării**

* Curăţaţi cu un tampon nou îmbibat cu alcool porţiunea de piele în care urmează să administraţi injecţia. **(Figura F)**
* **Nu** mai atingeţi această zonă înainte de administrarea injecţiei. Lăsaţi pielea să se usuce înainte de a administra injecţia.
* **Nu** ventilaţi şi nu suflaţi peste zona curată.

**A hand with a piece of tissue

Description automatically generated with medium confidence**

**Figura F**

**Injectarea cu stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva**

**Pasul 8 Scoateţi drept capacul acului atunci când sunteţi pregătit(ă) să vă injectaţi doza de Pyzchiva** **(Figura G)**.

* Eliminaţi ca deşeu capacul acului.
* Este normal să vedeţi câteva picături de lichid care se scurg din ac.
* **Nu** răsuciţi şi nu îndoiţi capacul acului în timp ce-l extrageţi; în caz contrar, aţi putea deteriora acul.
* **Nu utilizaţi** stiloul injector (pen) preumplut dacă a fost scăpat pe jos după ce aţi scos capacul acului. Dacă aveţi nevoie de instrucţiuni, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**A close-up of a hand holding a needle

Description automatically generated**

**Figura G**

**Pasul 9 Poziţionaţi drept, la 90 de grade, stiloul injector (pen) preumplut pe pielea dumneavoastră (Figura H).**

**A hand holding a pen

Description automatically generated**

**Figura H**

**Pasul 10 Împingeţi ferm stiloul injector (pen) preumplut în piele, pentru a începe injectarea** **(Figura I).**

* Este posibil să auziţi un prim clic atunci când începe injectarea.

**A close-up of a hand holding a needle

Description automatically generated**

**Figura I**

**Pasul 11 Continuaţi să-l apăsaţi în piele până când indicatorul galben nu se mai mişcă. (Figura J).**   
Injectarea ar putea dura până la **10 secunde.**

* Este posibil să auziţi un al doilea clic. Aceasta înseamnă că injectarea s-a încheiat.
* **Nu** depresurizaţi locul injecţiei înainte de încheierea injectării.
* **Nu** agitaţi în niciun moment stiloul injector (pen) preumplut.

**A close-up of a person's hand

Description automatically generated**

**Figura J**

**Pasul 12 Asiguraţi-vă că vizorul de inspecţie a devenit galben, ceea ce indică faptul că a fost injectată întreaga doză, iar apoi extrageţi din piele stiloul injector (pen) (Figura K)**.

* Apărătoarea acului va acoperi complet acul.
* Aşa cum este indicat în **Figura K**, în vizorul de inspecţie ar putea fi vizibilă în continuare o dungă mică de culoare gri.
* Când extrageţi acul din piele, este posibil să sângeraţi puţin sau s-ar putea scurge câteva picături de sânge de la locul injectării. Acest lucru este normal. Dacă este necesar, puteţi presa locul injectării cu un tampon de vară sau cu o compresă sterilă. Nu frecaţi locul de administrare a injecţiei. Dacă este necesar, puteţi acoperi locul injectării cu un bandaj adeziv mic.

**A diagram of a hand holding a pen

Description automatically generated**

**Figura K**

**Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veţi primi fie un stilou injector (pen) preumplut de 90 mg, fie două stilouri injectoare (pen) preumplute de câte 45 mg. Dacă primiţi două stilouri injectoare (pen) preumplute de câte 45 mg în locul unei doze de 90 mg, va trebuie să vă administraţi o a doua injecţie imediat după prima. Pentru a doua injecţie, repetaţi paşii 1–12, folosind un stilou injector (pen) nou. Alegeţi un alt loc de administrare pentru a doua injecţie.**

**Eliminarea stiloului injector (pen) preumplut cu Pyzchiva**

**Pasul 13 Imediat după ce aţi utilizat stiloul injector (pen), eliminaţi-l într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite** **(Figura L)**.

* **Nu** aruncaţi (eliminaţi) stilourile injectoare (pen) împreună cu deşeurile menajere.
* **Nu** reciclaţi containerul pentru obiecte ascuţite folosite.

A hand putting a needle into a container

Description automatically generated

**Figura L**

**Nu lăsaţi Pyzchiva şi niciun alt medicament la vederea şi îndemâna copiilor.**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Pyzchiva 90 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**

ustekinumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva
3. Cum să utilizaţi Pyzchiva
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Pyzchiva
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. **Ce este Pyzchiva şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Pyzchiva**

Pyzchiva administrată prin intermediul stiloului injector (pen) preumplut conţine substanţa activă „ustekinumab”, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Pyzchiva aparţine unei clase de medicamente numite imunosupresoare. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Pyzchiva**

Pyzchiva este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Psoriazis în plăci - la adulţi
* Artrită psoriazică - la adulţi
* Boală Crohn moderat până la severă - la adulţi

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care produce inflamaţie ce afectează pielea şi unghiile. Pyzchiva va diminua inflamaţia şi alte semne ale bolii.

Pyzchiva administrată prin intermediul stiloului injector (pen) preumplut este utilizată la adulţi cu psoriazis în plăci cu forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

**Artrită psoriazică**

Artrita psoriazică este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis. Dacă aveţi artrită psoriazică activă veţi primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveţi un răspuns suficient la aceste medicamente, veţi primi Pyzchiva pentru:

* Reducerea semnelor şi simptomelor bolii de care suferiţi;
* Îmbunătăţirea funcţiei fizice;
* Încetinirea leziunilor articulare.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Pyzchiva pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pyzchiva**

**Nu utilizaţi Pyzchiva**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 ).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva.

**Atenționări și precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Pyzchiva. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de fiecare tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Pyzchiva. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Pyzchiva poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Pyzchiva. Vezi „Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Pyzchiva spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică** **la ustekinumab**. Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum ustekinumab slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă.**
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrită psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu ustekinumab nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor** – nu se ştie dacă ustekinumab poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Pyzchiva.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar

lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă

prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

**Copii şi adolescenţi**

Stiloul injector (pen) preumplut cu ustekinumab nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cu psoriazis, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă. În cazul copiilor cu vârsta de 6 ani şi peste şi al adolescenţilor cu psoriazis trebuie utilizate, în schimb, stiloul preumplut sau flaconul.

Ustekinumab nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică, boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Pyzchiva**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Pyzchiva.
* Dacă aţi utilizat Pyzchiva în timpul sarcinii, informaţi-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Pyzchiva înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenţia tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naştere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, cereţi sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformaţii congenitale la copiii expuşi la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experienţă limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea ustekinumab în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie cu potenţial fertil, se recomandă să evitaţi o sarcină şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu ustekinumab şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu ustekinumab.
* Pyzchiva poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecţii.
* Este important să îi informaţi pe medicii copilului dumneavoastră şi pe ceilalţi profesionişti din domeniul sănătăţii care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Pyzchiva în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenţia tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naştere, dacă dumneavoastră aţi primit tratament cu Pyzchiva în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altfel.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantităţi foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veţi decide dacă veţi alăpta sau dacă veţi utiliza ustekinumab. Nu le faceţi pe ambele.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Ustekinumab nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Pyzchiva conţine polisorbat 80 (E433)**

Acest medicament conţine 0,04 mg de polisorbat 80 (E433) per fiecare stilou (pen) preumplut (1 ml), echivalent cu 0,04 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

1. **Cum să utilizaţi Pyzchiva**

Pyzchiva este conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Pyzchiva.

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur. Vorbiţi cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Pyzchiva trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Pyzchiva pe care trebuie să o utilizaţi şi pentru cât timp.

**Adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste**

**Psoriazis sau artrită psoriazică**

* Doza iniţială recomandată este de 45 mg Pyzchiva. Pacienţii care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
* După doza iniţială, veţi primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu şi apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza iniţială.

**Boală Crohn**

* În timpul tratamentului, prima doză de Pyzchiva de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul braţului (perfuzie intravenoasă). După doza iniţială, veţi primi următoarea doză de 90 mg Pyzchiva după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecţie sub piele (subcutanată).
* La unii pacienţi, după prima injecţie sub piele, administrarea dozei de 90 mg Pyzchiva se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veţi primi următoarea doză.

**Cum se administrează Pyzchiva**

* Pyzchiva se administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Pyzchiva poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
* Cu toate acestea, dumneavoastră şi medicul dumneavoastră puteţi decide dacă puteţi să vă injectaţi singur(ă) Pyzchiva. În această situaţie, veţi fi instruit cum să vă injectaţi singur(ă) Pyzchiva.
* Pentru informaţii privind modul în care se injectează Pyzchiva, vedeţi „Instrucţiuni de administrare” de la sfârşitul acestui prospect.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administraţi singur injecţia.

**Dacă utilizaţi mai mult Pyzchiva decât trebuie**

Dacă aţi utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Pyzchiva, adresaţi-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveţi întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Dacă uitaţi o doză, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva**

Nu este periculos să încetaţi să utilizaţi ustekinumab. Cu toate acestea, dacă încetaţi să utilizaţi Pyzchiva, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţiile alergice grave („anafilaxie”) sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1 000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau uşoară confuzie
* umflare a feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţie trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respiraţie şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Pyzchiva.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Infecţiile nasului sau gâtului şi răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat („celulită”) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Ustekinumab vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, inclusiv infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi ustekinumab. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la contactul cu apa
* diaree
* tulburări de vedere sau pierderea vederii
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, amețeală sau confuzie.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi ustekinumab până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – accentuarea roşeţii şi descuamarea pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau ale dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10):

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Dureri de cap
* Mâncărimi („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Dureri în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100):

* Dureri de dinți
* Candidoză vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei („paralizie facială” sau „paralizie Bell”), care de obicei sunt temporare
* O modificare a psoriazisului cu roşeaţă şi apariţia unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1 000):

* Roşeaţă şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10 000):

* Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roşii, însoţite de mâncărime şi dureroase (pemfigoid bulos)
* Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi şi reacţii adverse care nu sunt menţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Pyzchiva**

* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
* A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
* Dacă este necesar, stilourile injectoare (pen) preumplute cu Pyzchiva individuale pot fi păstrate şi la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 1 lună în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistraţi, în spaţiul prevăzut pe cutia exterioară, data la care stiloul injector (pen) preumplut este scos pentru prima dată din frigider. În orice moment înainte de sfârşitul acestei perioade, produsul poate fi pus înapoi în frigider o dată şi păstrat acolo până la data expirării. După ce a fost păstrat la temperatura camerei, stiloul injector (pen) trebuie eliminat dacă nu este utilizat în termen de maximum 1 lună sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
* A nu se agita stilourile injectoare (pen) preumplute cu Pyzchiva. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament:**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă vedeţi alte particule străine care plutesc în soluţie (vezi pct. 6 „Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
* Dacă medicamentul a fost agitat energic.

Pyzchiva este numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de material neutilizat rămasă în stiloul injector (pen) preumplut trebuie aruncată. Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

1. **Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Pyzchiva**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml.
* Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Pyzchiva şi conţinutul ambalajului**

Pyzchiva este o soluţie injectabilă limpede, incoloră până la galben deschis. Soluţia poate conţine câteva mici particule de proteină translucide sau albe. Este furnizată într-un ambalaj de carton care conţine o singură doză, într-un stilou injector (pen) preumplut cu capacitatea de 1 ml. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml de soluţie injectabilă.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ţările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sandoz nv/sa  Tél/Tel: +32 2 722 97 97 | **Lietuva**  Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  Tel: +370 5 2636 037 |
| **България**  Сандоз България КЧТ  Тел.: +359 2 970 47 47 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sandoz nv/sa  Tél/Tel.: +32 2 722 97 97 |
| **Česká republika**  Sandoz s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Sandoz Hungária Kft.  Tel.: +36 1 430 2890 |
| **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**  Sandoz A/S  Tlf: +45 63 95 10 00 | **Malta**  Sandoz Pharmaceuticals d.d.  Tel: +35699644126 |
| **Deutschland**  Hexal AG  Tel: +49 8024 908 0 | **Nederland**  Sandoz B.V.  Tel: +31 36 52 41 600 |
| **Eesti**  Sandoz d.d. Eesti filiaal  Tel: +372 665 2400 | **Österreich**  Sandoz GmbH  Tel: +43 5338 2000 |
| **Ελλάδα**  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000 | **Polska**  Sandoz Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 209 70 00 |
| **España**  Sandoz Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 900 456 856 | **Portugal**  Sandoz Farmacêutica Lda.  Tel: +351 21 000 86 00 |
| **France**  Sandoz SAS  Tél: +33 1 49 64 48 00 | **România**  Sandoz Pharmaceuticals SRL  Tel: +40 21 407 51 60 |
| **Hrvatska**  Sandoz d.o.o.  Tel: +385 1 23 53 111 | **Slovenija**  Sandoz farmacevtska družba d.d.  Tel: +386 1 580 29 02 |
| **Ireland**  Rowex Ltd.  Tel: + 353 27 50077 | **Slovenská republika**  Sandoz d.d. - organizačná zložka  Tel: +421 2 48 200 600 |
| **Italia**  Sandoz S.p.A.  Tel: +39 02 96541 | **Suomi/Finland**  Sandoz A/S  Puh/Tel: +358 10 6133 400 |
| **Κύπρος**  SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 216 600 5000  **Latvija**  Sandoz d.d. Latvia filiāle  Tel: +371 67 892 006 |  |

Trasabilitate:  
  
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu/.).

**INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**Pyzchiva**

**(ustekinumab)**

**injectabil, pentru administrare subcutanată**

**Stilou injector (pen) preumplut**

**Instrucţiuni privind injectarea Pyzchiva cu un stilou injector (pen) preumplut.**

**Citiţi aceste instrucţiuni de utilizare înainte de a începe să utilizaţi Pyzchiva. Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate cum să pregătiţi şi să vă administraţi corect injecţia cu Pyzchiva.**

Dacă nu vă puteţi administra singur(ă) injecţia:

* cereţi ajutor medicului dumneavoastră sau
* rugaţi pe cineva care a fost instruit de către un medic să vă administreze injecţiile.

**Nu** încercaţi să vă injectaţi personal Pyzchiva decât după ce medicul dumneavoastră v-a arătat cum să vă injectaţi Pyzchiva.

**Aveţi nevoie de ajutor?**

Sunaţi-l pe medicul dumneavoastră pentru a-i adresa orice întrebări pe care le aveţi. Pentru asistenţă suplimentară sau pentru a comunica opiniile şi experienţele dumneavoastră, consultaţi prospectul pentru informaţiile de contact ale reprezentantului dumneavoastră pe plan local.

**Ghid pentru piese:**

**Înainte de utilizare**

A close-up of a white bar

Description automatically generated

Capacul acului (aplicat)

Vizor de inspecţie

Data expirării (Exp:)

**După utilizare**

Capacul acului (extras)

Apărătoarea acului

(acul este ascuns în interior)

Indicator galben

(injectare completă)

A white and yellow object with text

Description automatically generated

**Figura A**

**Informaţii importante pe care trebuie să le ştiţi înainte de a utiliza Pyzchiva**

* **Numai pentru injectare subcutanată** (injectaţi direct sub piele)
* **Nu** scoateţi capacul acului decât când sunteţi pregătit(ă) să vă injectaţi.
* **Nu agitaţi în niciun moment stiloul injector (pen) preumplut.** Agitarea stiloului injector (pen) preumplut poate deteriora medicamentul Pyzchiva.

**Cum se păstrează stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva:**

* Păstraţi Pyzchiva în frigider la o temperatură de 2 °C până la 8 °C.
* Păstraţi Pyzchiva în ambalajul secundar, pentru a-l proteja de lumină şi deteriorări fizice.
* Dacă este necesar, stilourile injectoare (pen) preumplute cu Pyzchiva individuale pot fi păstrate şi la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 1 lună în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistraţi, în spaţiul prevăzut pe cutia exterioară, data la care stiloul injector (pen) preumplut este scos pentru prima dată din frigider. În orice moment înainte de sfârşitul acestei perioade, produsul poate fi pus înapoi în frigider o dată şi păstrat acolo până la data expirării. După ce a fost păstrat la temperatura camerei, stiloul injector (pen) trebuie eliminat dacă nu este utilizat în termen de maximum 1 lună sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima. **Nu** păstraţi Pyzchiva în condiţii de căldură sau frig extreme.
* **Nu-l** congelaţi.

**Pregătirea pentru injectarea cu stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva**

**Pasul 1 Înainte de a începe, verificaţi ambalajul original de carton, pentru a vă asigura că conţine doza corectă.** Medicul dumneavoastră v-a prescris o doză de 45 mg sau 90 mg.

* Dacă doza dumneavoastră este de 45 mg, veţi primi un stilou injector (pen) preumplut de 45 mg.
* Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veţi primi fie un stilou injector (pen) preumplut de 90 mg, fie două stilouri injectoare (pen) preumplute de câte 45 mg. Dacă primiţi două stilouri injectoare (pen) preumplute de câte 45 mg în locul unei doze de 90 mg, va trebuie să vă administraţi două injecţii, succesiv.

**Pasul 2 Adunaţi materialele necesare**

* **Pasul 2.1:** Alegeţi o suprafaţă de lucru bine luminată, curată şi plană.
* **Pasul 2.2:** Adunaţi materialele necesare pentru pregătirea şi administrarea injecţiei **(Figura B)**.
* Veţi avea nevoie de următoarele materiale.
  + Incluse în ambalajul de carton:

- Stilou injector (pen) preumplut cu Pyzchiva

* + Neincluse în ambalajul de carton:

- Tampon cu alcool  
- Tampoane de vată sau comprese sterile   
- Bandaj adeziv  
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite **(vezi „Eliminarea stiloului injector (pen) preumplut cu Pyzchiva”.)**

A close-up of a medical device

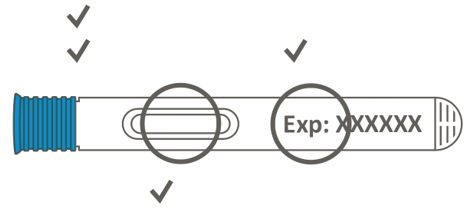
Description automatically generated

**Tampon cu alcool**

**Figura B**

**Pasul 3 Examinaţi stiloul injector (pen) preumplut** **(Figura C)**

* **Pasul 3.1:** Verificaţi data expirării de pe stiloul injector (pen) preumplut sau de pe ambalajul de carton.
* **Pasul 3.2:** Examinaţi medicamentul prin vizorul de inspecţie şi verificaţi dacă prezintă particule sau decolorări. Medicamentul trebuie să fie limpede şi incolor până la galben deschis, cu puţine particule albe.
* **Pasul 3.3:** Verificaţi ca stiloul injector (pen) să nu fie deteriorat.
* **Nu** utilizaţi Pyzchiva dacă:
  + data expirării a fost depăşită sau dacă stiloul injector (pen) preumplut a fost păstrat la temperatura camerei, până la 30 ºC, pentru o perioadă mai mare decât perioada maximă unică de 1 lună sau dacă stiloul injector (pen) preumplut a fost depozitat la o temperatură de peste 30 ºC;
  + este îngheţat, decolorat, tulbure sau dacă are particule mari;
  + este deteriorat;
  + a fost scăpat pe jos şi este fisurat sau rupt.
* Este normal să se vadă 1 sau mai multe bule prin vizorul de inspecţie.



*Clar? Incolor?*

*Fără particule?*

*Nu este expirat?*

*Nu este deteriorat?*

**Figura C**

**Pasul 4 Lăsaţi medicamentul să ajungă la temperatura camerei**

* Pentru o injectare mai confortabilă, scoateţi din frigider stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva şi lăsaţi-l să stea la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute înainte de injectare.
* **Nu** încălziţi în niciun alt fel stiloul injector (pen) preumplut (de exemplu, nu-l încălziţi într-un cuptor cu microunde sau în apă fierbinte).

**Pasul 5 Spălaţi-vă pe mâini**

* Spălaţi bine mâinile cu săpun şi apă caldă **(Figura D).**

A drawing of a person washing their hands

Description automatically generated

**Figura D**

**Pasul 6 Alegeţi locul de injectare**

* Alegeţi un loc de injectare în partea superioară a picioarelor (coapse) sau în partea inferioară a abdomenului (abdomen inferior), cu excepţia unei zone de 5 centimetri din jurul ombilicului (buricului). Dacă injecţia vă este administrată de un îngrijitor, poate fi utilizată şi zona exterioară a braţelor. **(Figura E)**
* **Folosiţi un loc de administrare a injecţiei diferit pentru fiecare injectare.**
* **Nu** administraţi injecţia într-o zonă a pielii care este sensibilă, învineţită, înroşită, tare sau care prezintă semne de psoriazis.

A diagram of a person's body

Description automatically generated

**Figura E**

**Pasul 7 Curăţaţi porţiunea de piele de la locul injectării**

* Curăţaţi cu un tampon nou îmbibat cu alcool porţiunea de piele în care urmează să administraţi injecţia. **(Figura F)**
* **Nu** mai atingeţi această zonă înainte de administrarea injecţiei. Lăsaţi pielea să se usuce înainte de a administra injecţia.
* **Nu** ventilaţi şi nu suflaţi peste zona curată.

A hand with a piece of tissue

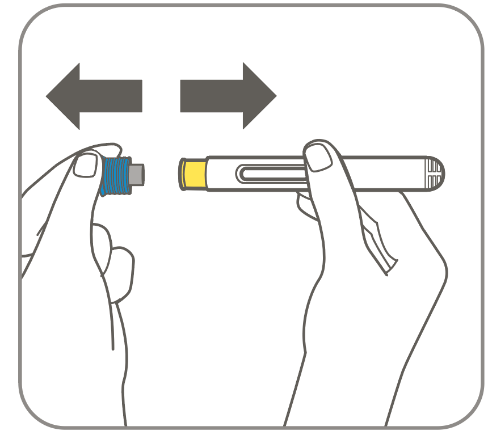
Description automatically generated with medium confidence

**Figura F**

**Injectarea cu stiloul injector (pen) preumplut cu Pyzchiva**

**Pasul 8 Scoateţi drept capacul acului atunci când sunteţi pregătit(ă) să vă injectaţi doza de Pyzchiva (Figura G)**.

* Eliminaţi ca deşeu capacul acului.
* Este normal să vedeţi câteva picături de lichid care se scurg din ac.
* **Nu** răsuciţi şi nu îndoiţi capacul acului în timp ce-l extrageţi; în caz contrar, aţi putea deteriora acul.
* **Nu utilizaţi** stiloul injector (pen) preumplut dacă a fost scăpat pe jos după ce aţi scos capacul acului. Dacă aveţi nevoie de instrucţiuni, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.



**Figura G**

**Pasul 9 Poziţionaţi drept, la 90 de grade, stiloul injector (pen) preumplut pe pielea dumneavoastră (Figura H).**

A hand holding a pen

Description automatically generated

**Figura H**

**Pasul 10 Împingeţi ferm stiloul injector (pen) preumplut în piele, pentru a începe injectarea** **(Figura I).**

* Este posibil să auziţi un prim clic atunci când începe injectarea.

A close-up of a person's hand

Description automatically generated

**Figura I**

**Pasul 11 Continuaţi să-l apăsaţi în piele până când indicatorul galben nu se mai mişcă. (Figura J).**   
Injectarea ar putea dura până la **10 secunde.**

* Este posibil să auziţi un al doilea clic. Aceasta înseamnă că injectarea s-a încheiat.
* **Nu** depresurizaţi locul injecţiei înainte de încheierea injectării.
* **Nu** agitaţi în niciun moment stiloul injector (pen) preumplut.

A close-up of a person's hand

Description automatically generated

**Figura J**

**Pasul 12 Asiguraţi-vă că vizorul de inspecţie a devenit galben, ceea ce indică faptul că a fost injectată întreaga doză, iar apoi extrageţi din piele stiloul injector (pen) (Figura K)**.

* Apărătoarea acului va acoperi complet acul.
* Aşa cum este indicat în **Figura K**, în vizorul de inspecţie ar putea fi vizibilă în continuare o dungă mică de culoare gri.
* Când extrageţi acul din piele, este posibil să sângeraţi puţin sau s-ar putea scurge câteva picături de sânge de la locul injectării. Acest lucru este normal. Dacă este necesar, puteţi presa locul injectării cu un tampon de vară sau cu o compresă sterilă. Nu frecaţi locul de administrare a injecţiei. Dacă este necesar, puteţi acoperi locul injectării cu un bandaj adeziv mic.

A diagram of a hand holding a pen

Description automatically generated

**Figura K**

**Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veţi primi fie un stilou injector (pen) preumplut de 90 mg, fie două stilouri injectoare (pen) preumplute de câte 45 mg. Dacă primiţi două stilouri injectoare (pen) preumplute de câte 45 mg în locul unei doze de 90 mg, va trebuie să vă administraţi o a doua injecţie imediat după prima. Pentru a doua injecţie, repetaţi paşii 1–12, folosind un stilou injector (pen) nou. Alegeţi un alt loc de administrare pentru a doua injecţie.**

**Eliminarea stiloului injector (pen) preumplut folosit**

**Pasul 13 Imediat după ce aţi utilizat stiloul injector (pen), eliminaţi-l într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite** **(Figura L)**.

* **Nu** aruncaţi (eliminaţi) stilourile injectoare (pen) împreună cu deşeurile menajere.
* **Nu** reciclaţi containerul pentru obiecte ascuţite folosite.

A hand putting a needle into a container

Description automatically generated

**Figura L**

**Nu lăsaţi Pyzchiva şi niciun alt medicament la vederea şi îndemâna copiilor.**