

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Eksunbi 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml raztopine (5 mg/ml).

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 $\kappa$  proti interlevkinu (IL)-12/23, izdelano v celični liniji jajčnika kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina je bistra, brezbarvna do svetlo rumena in formulirana s pH  $6,0 \pm 0,3$ . Osmolalnost raztopine je  $290 \pm 30$  mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Crohnova bolezen

Zdravilo Eksunbi je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali zdravljenja s konvencionalnimi zdravili ali zdravljenja z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF $\alpha$ ) oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano.

#### Ulcerozni kolitis

Zdravilo Eksunbi je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali zdravljenja s konvencionalnimi zdravili ali zdravljenja z biološkim zdravilom oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Eksunbi koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnikov z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem Crohnove bolezni oziroma ulceroznega kolitisa.

Zdravilo Eksunbi koncentrat za raztopino za infundiranje se uporablja samo kot uvajalni intravenski odmerek.

#### Odmerjanje

#### Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

Zdravljenje z zdravilom Eksunbi je treba začeti z enkratnim intravenskim odmerkom glede na telesno maso. Infuzijska raztopina zdravila Eksunbi 130 mg se pripravi iz števila vial, kot je navedeno v Preglednici 1 (za pripravo glejte poglavje 6.6).

**Preglednica 1      Začetno intravensko odmerjanje zdravila Eksunbi**

| Telesna masa bolnika ob odmerjanju | Priporočeni odmerek <sup>a</sup> | Število vial zdravila Eksunbi 130 mg |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| ≤ 55 kg                            | 260 mg                           | 2                                    |
| > 55 kg do ≤ 85 kg                 | 390 mg                           | 3                                    |
| > 85 kg                            | 520 mg                           | 4                                    |

<sup>a</sup> približno 6 mg/kg

Prvi subkutani odmerek je treba injicirati 8 tednov po intravenskem odmerku. Za odmerjanje vseh naslednjih subkutanov odmerkov glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Eksunbi raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

**Starejši (≥ 65 let)**

Pri starejših ni potrebno prilagajati odmerkov (glejte poglavje 4.4).

**Ledvična in jetrna okvara**

Ustekinumaba v tej skupini bolnikov niso proučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

**Pediatrična populacija**

Varnost in učinkovitost ustekinumaba pri zdravljenju Crohnove bolezni ali ulceroznega kolitisa pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

**Način uporabe**

Zdravilo Eksunbi 130 mg je namenjeno le za intravensko uporabo. Infundirati ga je treba najmanj eno uro. Za navodila glede redčenja zdravila pred intravenskim infundiranjem glejte poglavje 6.6.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna, aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza; glejte poglavje 4.4).

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi****Sledljivost**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

**Okužbe**

Ustekinumab lahko poveča tveganje za nastanek okužb in vodi do reaktivacije latentnih okužb. V kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriaro v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, opazili hude bakterijske, glivične in virusne okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah, kar vključuje reaktivacijo tuberkuloze, druge oportunistične bakterijske okužbe (med drugim atipično mikobakterijsko okužbo, listerijski meningitis, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunistične glivične okužbe, oportunistične virusne okužbe (med drugim encefalitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitske okužbe (med drugim očesno toksoplazmozo).

Ko razmišljate o uporabi ustekinumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z ustekinumabom je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze, ker se ustekinumaba bolnikom z aktivno tuberkulozo ne sme dajati (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo ustekinumaba. Pred začetkom zdravljenja z ustekinumabom je treba zdravljenje tuberkuloze uvesti tudi pri bolnikih z

latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel zdravljenja. Bolnike, ki prejemajo ustekinumab, je treba natančno spremljati, da bi pri njih lahko ugotovili znake in simptome aktivne tuberkuloze, tako med zdravljenjem kot po njem.

Bolnikom naročite, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Če bolnik dobi hudo okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu ustekinumaba ne smete več dajati, dokler okužba ne izzveni.

### Malignomi

Imunosupresivna zdravila, kot je ustekinumab, lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli ustekinumab v kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazo v obdobju trženja zdravila, so se pojavili kožni malignomi in tudi druge vrste malignomov (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj malignoma je lahko večje pri tistih bolnikih s psoriazo, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

Študij še niso izvedli pri bolnikih, ki so imeli v pretekli anamnezi malignom, ter pri tistih, ki so zdravljenje z ustekinumabom nadaljevali tudi po pojavu malignoma. Če razmišljate o uporabi ustekinumaba pri teh bolnikih, je torej potrebna previdnost.

Vse bolnike, še posebno pa bolnike, starejše od 60 let, bolnike, ki so dolgo časa prejeli imunosupresive ali tiste, ki so prejeli zdravljenje s PUVA, je treba spremljati zaradi možnosti pojava kožnega raka (glejte poglavje 4.8).

### Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

#### *Sistemske*

Pri uporabi v obdobju trženja zdravila so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah, ki so se v nekaterih primerih pojavile več dni po aplikaciji zdravila. Prišlo je do pojava anafilaksije in angioedema. Če se pri bolniku pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga huda preobčutljivostna reakcija, je treba bolniku uvesti ustrezno zdravljenje in prekiniti zdravljenje z ustekinumabom (glejte poglavje 4.8).

#### *Infuzijske reakcije*

V kliničnih preskušanjih so opazili primere infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja zdravila so poročali o hudih infuzijskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami na infuzijo. Če pride do hude ali življenjsko nevarne reakcije, je treba bolniku uvesti primerno zdravljenje in prekiniti zdravljenje z ustekinumabom.

#### *Dihalne*

V obdobju po odobritvi ustekinumaba so poročali o primerih alergijskega alveolitisa, eozinofilne pljučnice in neinfekcijske organizirajoče pljučnice. Po enem do treh odmerkih je klinična slika vključevala kašelj, dispnejo in intersticijske infiltrate. Hudi izidi so vključevali odpoved dihanja in podaljšanje hospitalizacije. O izboljšanju so poročali po prekinitvi zdravljenja in v nekaterih primerih po odmerjanju kortikosteroidov. Ob prisotnosti okužbe in potrjeni diagnozi je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti primerno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

#### *Kardiovaskularni dogodki*

Pri bolnikih s psoriazo, ki so bili izpostavljeni ustekinumabu v opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila, so opazili pojavljanje kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in cerebrovaskularnimi zapleti. V času zdravljenja z ustekinumabom je treba redno ocenjevati prisotnost dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni.

### Cepjenja

Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z Bacillusom Calmette-Guérin - BCG) ne dajete v času zdravljenja z ustekinumabom. Specifične študije še niso bile opravljene pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli živa virusna ali živa bakterijska cepiva. O sekundarnem prenosu okužb z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo ustekinumab ni podatkov. Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali živimi bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje z ustekinumabom

odložiti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvedete šele najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo prebrati povzetek glavnih značilnosti posameznega cepiva, v katerih bodo našli tudi dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Bolniki, ki prejemajo ustekinumab, lahko v tem času prejmejo inaktivirana ali mrtva cepiva.

Dolgotrajno zdravljenje z ustekinumabom ne zavira humoralnega imunskega odziva na pnevmokokne polisaharide ali cepivo proti tetanusu (glejte poglavje 5.1).

#### Sočasno imunosupresivno zdravljenje

Varnost in učinkovitost ustekinumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, v študijah psoriaze nista bili ovrednoteni. V študijah psoriatičnega artritisa sočasno jemanje MTX (metotreksata) ni vplivalo na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. Če razmišljate o sočasni uporabi drugih imunosupresivov in ustekinumaba ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo ustekinumaba, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

#### Imunoterapija

Ustekinumaba niso preskušali pri bolnikih, ki so prejeli imunoterapijo proti alergiji. Ni znano, ali ustekinumab lahko vpliva na imunoterapijo proti alergiji.

#### Huda kožna obolenja

Pri bolnikih s psoriazijo so po zdravljenju z ustekinumabom poročali o eksfoliativnem dermatitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s psoriazijo s plaki se med potekom bolezni lahko razvije eritrodermična psoriazija s simptomi, ki jih klinično ni mogoče ločiti od simptomov eksfoliativnega dermatitisa. Med spremljanjem bolnika s psoriazijo mora biti zdravnik pozoren na simptome eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa. Če se ti simptomi pojavijo, je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Če obstaja sum reakcije na zdravilo, je treba zdravljenje z ustekinumabom ukiniti.

#### Lupusne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o primerih lupusnih bolezni, med drugim o kožnem eritematoznem lupusu in lupusu podobnemu sindromu. Če se pojavijo kožne spremembe, zlasti na predelih, ki so izpostavljeni soncu, ali če jih spremlja artralgijska, naj se bolnik takoj posvetuje z zdravnikom. Če je diagnoza lupusne bolezni potrjena, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starejši

V kliničnih študijah odobrenih indikacij pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so prejeli ustekinumab, niso opazili nobenih razlik v celokupni učinkovitosti ali varnosti v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar pa število bolnikov, starih 65 let in več, ni zadostno, da bi lahko določili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Ker je na splošno pojavnost okužb v tej populaciji večja, je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost.

#### Vsebnost natrija

Ustekinumab vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Ustekinumab se redči z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

#### Polisorbat 80

Ustekinumab vsebuje 10,4 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,40 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z ustekinumabom.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi študij faze 3 so raziskovali vpliv zdravil, ki jih najpogosteje sočasno uporabljamo pri bolnikih s psoriazo (vključno s paracetamolom, ibuprofenom, acetilsalicilno kislino, metforminom, atorvastatinom in levotiroksinom), na farmakokinetiko ustekinumaba. Znakov medsebojnih delovanj z omenjenimi zdravili pri njihovi sočasni uporabi niso našli. Osnova za to analizo je bila, da so najmanj 100 bolnikov (> 5% preučevane populacije) sočasno zdravili z omenjenimi zdravili najmanj 90% trajanja študije. Sočasna uporaba MTX, NSAID, 6-merkaptopurina, azatioprina in peroralnih kortikosteroidov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom ali predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF $\alpha$  pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo ali predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom (zaviralcem TNF $\alpha$  in/ali vedolizumabu) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba.

Rezultati študije *in vitro* in študije faze 1 pri osebah z aktivno Crohnovo boleznijo ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate encima CYP450 (glejte poglavje 5.2).

V študijah psorize varnosti in učinkovitosti ustekinumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, še niso ovrednotili. V študijah psoriatičnega artritisa sočasna uporaba MTX ni vplivala na varnost in učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost in učinkovitost ustekinumaba (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 15 tednov po njem uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

##### Nosečnost

Podatki iz zmerne števila prospektivno zbranih nosečnosti, pri katerih so bile ženske izpostavljene ustekinumabu, z znanim izidom nosečnosti, vključno z več kot 450 nosečnostmi, pri katerih so bile ženske izpostavljene v prvem trimesečju, ne kažejo na povečano tveganje za resne prirojene malformacije pri novorojenčkih.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Vendar je kliničnih izkušenj malo. Kot varnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi ustekinumaba.

Ustekinumab prehaja skozi posteljico in so ga zaznali v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so prejemale ustekinumab med nosečnostjo. Klinični pomen tega ni znan, je pa pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, tveganje za okužbe po rojstvu lahko povečano.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

#### Dojenje

Omejeni podatki, objavljeni v literaturi, kažejo, da se ustekinumab pri človeku izloča v materino mleko v zelo majhni količini. Ni znano, ali se ustekinumab sistemsko absorbira po zaužitju. Zaradi morebitnih neželenih učinkov ustekinumaba pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha dojit ali naj se raje preneha zdraviti z ustekinumabom, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z ustekinumabom za mater.

#### Plodnost

Vpliva ustekinumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ustekinumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka (> 5%) v nadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa z ustekinumabom pri odraslih sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitev zdravljenja v študiji. Najhujši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

#### Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki o varnosti zdravila temeljijo na stopnjah izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriazo in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom, ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni ustekinumabu najmanj 6 mesecev (4577 bolnikov) ali najmanj 1 leto (3648 bolnikov). 2194 bolnikov s psoriazo, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazo ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

V Preglednici 2 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri odraslih ter neželenih učinkov, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti z upoštevanjem naslednjega dogovora: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči hudosti.

**Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov**

| <b>Organski sistem</b>                                  | <b>Pogostnost: neželeni učinek</b>                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, sinusitis<br>Občasni: celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe                  |
| Bolezni imunskega sistema                               | Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico)<br>Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)                                                        |
| Psihiatrične motnje                                     | Občasni: depresija                                                                                                                                                                                                |
| Bolezni živčevja                                        | Pogosti: omotica, glavobol<br>Občasni: paraliza obraznega živca                                                                                                                                                   |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Pogosti: bolečine v ustih in žrelu<br>Občasni: nosna kongestija<br>Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica<br>Zelo redki: organizirajoča pljučnica*                                                   |
| Bolezni prebavil                                        | Pogosti: driska, navzea, bruhanje                                                                                                                                                                                 |
| Bolezni kože in podkožja                                | Pogosti: pruritus<br>Občasni: pustularna psoriaza, luščenje kože, akne<br>Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis<br>Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgiya<br>Zelo redki: lupusu podoben sindrom                                                                                                                             |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja<br>Občasni: reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, hematonom, otrdelostjo tkiva, otekanjem in srbenjem), astenija |

\* glejte poglavje 4.4 Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

**Opis izbranih neželenih učinkov****Okužbe**

V s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile pogostnosti okužb in hudih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Hude okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 hudih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 hudih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 227 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leta za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,85 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, pogostnost resnih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (289 resnih okužb na 15 227 bolnikov-let spremljanja) in med poročanimi resnimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

Pri bolnikih z latentno tuberkulozo, ki so bili sočasno zdravljeni z izoniazidom, se v kliničnih študijah ni pojavila tuberkuloza.

### Malignomi

V obdobju s placebom nadzorovanih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa je znašala incidenca malignomov z izjemo nemelanomskega kožnega raka 0,11 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (1 bolnik na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,23 za bolnike, ki so prejeli placebo (1 bolnik na 434 bolnikov-let spremljanja). Incidenca nemelanomskega kožnega raka je znašala 0,43 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (4 bolniki na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,46 za bolnike, ki so prejeli placebo (2 bolnika na 433 bolnikov-let spremljanja).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 205 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leta za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega raka, so poročali pri 76 bolnikih na 15 205 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,50 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročanih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,94 [95% interval zaupanja: 0,73; 1,18], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogostejše opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate, melanom, kolorektalni rak in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,46 na 100 bolnikov-let spremljanja (69 bolnikov na 15 165 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv pričakovanemu deležu v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

### Preobčutljivostne in infuzijske reakcije

V študijah indukcijskega zdravljenja Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa z intravenskim zdravljenjem po enkratnem intravenskem odmerku niso poročali o nobenem dogodku anafilakse ali hude infuzijske reakcije. V teh študijah je o neželenih učinkih med infuzijo ali v eni uri po infuziji poročalo 2,2% od 785 bolnikov, zdravljenih s placebom in 1,9% od 790 bolnikov, zdravljenih s priporočenim odmerkom ustekinumaba. V obdobju trženja zdravila so poročali o hudih infuzijskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s psoriaro s plaki, stari 6 let in več

Varnost ustekinumaba so preučevali v dveh študijah faze 3 pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki. V prvo študijo so vključili 110 bolnikov, starih od 12 do 17 let, zdravljenih do največ 60 tednov, v drugo pa 44 bolnikov, starih od 6 do 11 let in zdravljenih do največ 56 tednov. Na splošno so bili poročani neželeni učinki v teh dveh študijah (z vključenimi podatki o varnosti do 1 leta) podobni neželenim učinkom, poročanim v študijah psoriaze s plaki pri odraslih.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so bolnikom dajali enkratne intravenske odmerke do 6 mg/kg, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmere zdravila. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, da bi lahko ugotovili morebitne znake in simptome neželenih učinkov ter jim takoj uvedli ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov.  
Oznaka ATC: L04AC05

Eksunbi je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 $\kappa$ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interlevkinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R $\beta$ 1, ki se nahaja na površini imunskih celic, in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interlevkinov IL-12 in IL-23. Ustekinumab se ne more vezati na interlevkina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R $\beta$ 1 na celični površini. Ni verjetno, da bi ustekinumab z IL-12 in/ali IL-23 prispeval k citotoksičnemu učinku na receptorske celice, posredovanemu preko komplemента ali protiteles. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4+T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celici T pomagalki 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis, Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, so povezane z nenormalno regulacijo IL-12 in IL-23.

Ustekinumab lahko z vezavo na podenoto p40 IL-12 in IL-23 in prekinitvijo poti citokinov Th1 in Th17, bistvenih pri patologiji psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, spodbudi klinične učinke pri vseh boleznih.

Zdravljenje z ustekinumabom je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo med indukcijsko fazo zmanjšalo prisotnost vnetnih markerjev, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, kar se je ohranilo skozi celotno vzdrževalno fazo. CRP so spremljali med podaljšanjem študije, zmanjšanje, ki so ga opazili med vzdrževalno fazo, pa se je ohranilo do 252. tedna.

Zdravljenje z ustekinumabom je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom med indukcijsko fazo zmanjšalo prisotnost vnetnih markerjev, vključno s CRP in fekalnim kalprotektinom, kar se je ohranilo skozi celotno vzdrževalno fazo in med podaljšanjem študije do 200. tedna.

#### Imunizacija

Med dolgotrajnim podaljšanjem 2. študije psoriaze pri odraslih (PHOENIX 2) je bil imunski odziv (pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumabom vsaj 3,5 let) tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriazo, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka proti-pneumokoknih in proti-tetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejela ustekinumab in kontrolni skupini, podobna.

#### Klinična učinkovitost

##### Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI]  $\geq 220$  in  $\leq 450$ ). Klinični razvojni program je bil sestavljen iz dveh 8-tedenskih študij intravenske indukcije zdravila (UNITI-1 in UNITI-2), ki jima je sledila 44-tedenska randomizirana študija odtegnitve zdravljenja in vzdrževanja odgovora pri subkutanem odmerjanju (IM-UNITI), kar skupaj predstavlja 52 tednov zdravljenja.

V študijah indukcije UNITI-1 in UNITI-2 so vključili 1409 bolnikov (UNITI-1 n = 769; UNITI-2 n = 640). Primarni cilj obeh študij indukcije je bil delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po

6 tednih (klinični odziv je definiran kot zmanjšanje indeksa CDAI za  $\geq 100$  točk). V obeh študijah so podatke o učinkovitosti zbirali in analizirali v 8. tednu. Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev, aminosalicilatov in antibiotikov in 75% bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani in so v tednu 0 prejeli enkratni intravenski odmerek približno 6 mg/kg ustekinumaba glede na telesno maso (glejte Preglednico 1, poglavje 4.2), fiksni odmerek 130 mg ustekinumaba ali placebo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  ni bilo uspešno ali pa ga niso prenašali. Pri približno 48% bolnikov je bilo neuspešno 1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  in pri 52% 2 ali 3 predhodna zdravljenja z zaviralci TNF $\alpha$ . Pri 29,1% bolnikov v tej študiji je bil začetni odziv na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  nezadosten (primarno neodzivni bolniki), 69,4% bolnikov se je sprva odzvalo, a so odziv izgubili (sekundarno neodzivni bolniki), 36,4% bolnikov pa zdravljenja ni prenašalo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-2 je bilo neuspešno najmanj eno zdravljenje s konvencionalnim zdravilom (vključno s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) in se še niso zdravili z zaviralci TNF $\alpha$  (68,6%) ali pa so se zdravili z zaviralci TNF $\alpha$  in se na zdravljenje niso odzvali (31,4%).

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 3). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočen intravenski indukcijski odmerek.

**Preglednica 3: Indukcija kliničnega odziva in klinične remisije v študijah UNITI-1 in UNITI-2**

|                                     | UNITI-1*           |                                                   | UNITI-2**          |                                                   |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
|                                     | Placebo<br>n = 247 | Priporočeni<br>odmerek<br>ustekinumaba<br>n = 249 | Placebo<br>N = 209 | Priporočeni<br>odmerek<br>ustekinumaba<br>n = 209 |
| Klinična remisija, 8. teden         | 18 (7,3%)          | 52 (20,9%) <sup>a</sup>                           | 41 (19,6%)         | 84 (40,2%) <sup>a</sup>                           |
| Klinični odziv (100 točk), 6. teden | 53 (21,5%)         | 84 (33,7%) <sup>b</sup>                           | 60 (28,7%)         | 116 (55,5%) <sup>a</sup>                          |
| Klinični odziv (100 točk), 8. teden | 50 (20,2%)         | 94 (37,8%) <sup>a</sup>                           | 67 (32,1%)         | 121 (57,9%) <sup>a</sup>                          |
| Klinični odziv (70 točk), 3. teden  | 67 (27,1%)         | 101 (40,6%) <sup>b</sup>                          | 66 (31,6%)         | 106 (50,7%) <sup>a</sup>                          |
| Klinični odziv (70 točk), 6. teden  | 75 (30,4%)         | 109 (43,8%) <sup>b</sup>                          | 81 (38,8%)         | 135 (64,6%) <sup>a</sup>                          |

Klinična remisija je bila definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

Klinični odziv (70 točk) je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 70 točk.

\* Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$ .

\*\* Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje s konvencionalnim zdravilom.

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

V študijo, ki je ocenjevala vzdrževalno obdobje zdravljenja (IM-UNITI), je bilo vključenih 388 bolnikov, ki so v študijah UNITI-1 in UNITI-2 dosegli klinični odziv na ustekinumab (izboljšanje indeksa CDAI za vsaj 100 točk) po 8 tednih. Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte poglavje 4.2 v SmPC ustekinumaba raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so vzdrževali klinično remisijo in odziv na zdravljenje, statistično značilno večji v skupinah, ki sta prejeli ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 4).

**Preglednica 4: Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od indukcijskega odmerka)**

|                                                     | <b>placebo*</b><br><br><b>n = 131<sup>†</sup></b> | <b>90 mg ustekinumaba na 8 tednov</b><br><b>n = 128<sup>‡</sup></b> | <b>90 mg ustekinumaba na 12 tednov</b><br><b>n = 129<sup>‡</sup></b> |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Klinična remisija                                   | 36%                                               | 53% <sup>a</sup>                                                    | 49% <sup>b</sup>                                                     |
| Klinični odziv                                      | 44%                                               | 59% <sup>b</sup>                                                    | 58% <sup>b</sup>                                                     |
| Klinična remisija brez kortikosteroidov             | 30%                                               | 47% <sup>a</sup>                                                    | 43% <sup>c</sup>                                                     |
| Klinična remisija pri bolnikih:                     |                                                   |                                                                     |                                                                      |
| v remisiji ob začetku vzdrževalnega zdravljenja     | 46% (36/79)                                       | 67%                                                                 | 56% (44/78)                                                          |
| ki so vstopili iz študije CRD3002 <sup>‡</sup>      | 44% (31/70)                                       | 63%                                                                 | 57% (41/72)                                                          |
| ki se še niso zdravili z zaviralci TNF <sup>a</sup> | 49% (25/51)                                       | 65%                                                                 | 57% (30/53)                                                          |
| ki so vstopili iz študije CRD3001 <sup>§</sup>      | 26% (16/61)                                       | 41% (23/56)                                                         | 39% (22/57)                                                          |

Klinična remisija je definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

\* V skupini, ki je prejela placebo so bili bolniki, ki so dosegli klinični odziv na ustekinumab in so bili randomizirani na prejetje placeba ob začetku vzdrževalnega obdobja.

<sup>†</sup> Bolniki, ki so ob vključitvi dosegli klinični odziv na ustekinumab v vrednosti 100 točk.

<sup>‡</sup> Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje s konvencionalnim zdravilom, vendar so se odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF<sup>a</sup>.

<sup>§</sup> Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF<sup>a</sup> ali zdravljenja z zaviralci TNF<sup>a</sup> niso prenašali.

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominalno statistično značilno (p < 0,05)

V študiji IM-UNITI pri odmerjanju ustekinumaba na 12 tednov 29 od 129 bolnikov ni ohranilo odziva in so lahko prešli na odmerjanje na 8 tednov. Izguba odziva je bila definirana kot vrednost indeksa CDAI ≥ 220 točk in izboljšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4% teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

Bolnike, ki po 8 tednih indukcije v študijah UNITI-1 in UNITI-2 niso dosegli kliničnega odziva (476 bolnikov), so vključili v ne-randomizirani del vzdrževalne študije (IM-UNITI) in so prejeli 90 mg ustekinumaba subkutano. Po 8 tednih je 50,5% doseglo klinični odziv in nadaljevalo z vzdrževalnim odmerjanjem na 8 tednov. Med bolniki, ki so nadaljevali z vzdrževalnim odmerjanjem, jih je večina vzdrževala odziv na zdravljenje (68,1%) oz. so dosegli remisijo (50,2%) v 44. tednu. Deleži so bili podobni kot pri bolnikih, ki so se odzvali na indukcijski odmerek ustekinumaba.

Med 131 bolniki, ki so se odzvali na indukcijo z ustekinumabom in so bili na začetku vzdrževalne študije randomizirani v skupino, ki je prejela placebo, jih je 51 izgubilo odziv na zdravljenje in so prešli na subkutano odmerjanje 90 mg ustekinumaba na 8 tednov. Pri večini bolnikov se je to zgodilo v obdobju 24 tednov po indukcijski infuziji ustekinumaba. Med temi 51 bolniki jih je 16 tednov po prejemu prvega subkutanega odmerka ustekinumaba 70,6% doseglo klinični odziv in 39,2% klinično remisijo.

V zdravljenju v okviru podaljšane študije so bili vključeni bolniki, ki so zaključili 44 tedensko zdravljenje v študiji IM-UNITI. Med 567 bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo in prejeli zdravljenje z ustekinumabom, jih je večina vzdrževala klinično remisijo in odziv na zdravljenje do 252 tedna, kar velja za bolnike z neuspešnim zdravljenjem z zaviralci TNF in za bolnike z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili.

V tej podaljšani študiji s trajanjem zdravljenja do 5 let pri bolnikih s Crohnovo boleznijo niso ugotovili nobenih novih tveganj glede varnosti.

#### Endoskopija

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, t.j. skupna

ocena 5 ileo-količnih segmentov glede prisotnosti/velikosti razjed; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo razjede; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo druge lezije in prisotnosti/vrste zoženja/strikture. V 8. tednu po enkratnem infuzijskem indukcijskem odmerku je bila sprememba indeksa SES-CD večja v skupini, ki je prejela ustekinumab ( $n = 155$ , povprečna sprememba = -2,8) kot v skupini, ki je prejela placebo ( $n = 97$ , povprečna sprememba = -0,7,  $p = 0,012$ ).

#### *Bolezen s fistulami*

V podskupini bolnikov s fistulami z izcedkom ob izhodišču (8,8%;  $n = 26$ ) je 12/15 (80%) bolnikov, zdravljenih z ustekinumabom, doseglo klinični odziv v obdobju 44 tednov (opredeljen kot  $\geq 50\%$  zmanjšanje od izhodišča študije indukcijskega zdravljenja v številu fistul z izcedkom) v primerjavi s 5/11 (45,5%) bolnikov, izpostavljenih placebo.

#### *Z zdravjem povezana kakovost življenja*

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) in SF-36 (Short Form-36). Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bilo v študijah UNITI-1 in UNITI-2 po 8 tednih statistično značilno večje in klinično pomembno izboljšanje po vprašalniku IBDQ in SF-36 povzetek ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score); ter SF-36 povzetek ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) v študiji UNITI-2, v primerjavi s placebo. Ta izboljšanja ocen so bila v 44 tednih v študiji IM-UNITI v splošnem bolj vzdrževana pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Izboljšanje v z zdravjem povezani kakovosti življenja se je med nadaljevanjem v glavnem ohranilo do 252. tedna.

#### Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (z oceno Mayo od 6 do 12 in endoskopsko podoceno  $\geq 2$ ). Klinični razvojni program je obsegal eno študijo intravenskega indukcijskega zdravljenja (z nazivom UNIFI-I) s trajanjem zdravljenja do 16 tednov. Tej študiji je sledila 44-tedenska randomizirana študija subkutanega vzdrževalnega zdravljenja in odtegnitve zdravljenja (z nazivom UNIFI-M), kar skupaj predstavlja najmanj 52 tednov zdravljenja.

Prikazani rezultati za oceno učinkovitosti iz študij UNIFI-I in UNIFI-M temeljijo na ocenah centralnega pregleda endoskopij.

V študijo UNIFI-I je bilo vključenih 961 bolnikov. Primarni cilj opazovanja v študiji indukcijskega zdravljenja je bil delež preiskovancev v klinični remisiji po 8 tednih. Bolniki so bili randomizirani na enkratno intravensko odmerjanje bodisi priporočenega odmerka, prirejenega na približno 6 mg/kg (glejte Preglednico 1 v poglavju 4.2), fiksne odmerka 130 mg ustekinumaba ali placeba v tednu 0.

Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev in aminosalicilatov in 90% bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. Vključeni bolniki so morali imeti anamnezo neuspešnega zdravljenja s konvencionalnimi zdravili (s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) ali neuspešnega zdravljenja z najmanj enim biološkim zdravilom (z zaviralcem TNF $\alpha$  in/ali vedolizumabom). Predhodno zdravljenje s konvencionalnimi zdravili Pri je bilo neuspešno pri 49% bolnikov, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila (94%). Pri 51% bolnikov je bilo predhodno zdravljenje z biološkim zdravilom neuspešno ali pa ga niso prenašali. Pri približno 50% bolnikov je bilo neuspešno najmanj eno predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF $\alpha$  (med njimi je bilo 48% bolnikov primarno neodzivnih na zdravljenje), pri 17% pa je bilo neuspešno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF $\alpha$  in vedolizumabom.

V študiji UNIFI-I je bil po 8 tednih statistično značilno večji delež bolnikov v klinični remisiji v skupini, ki je prejela ustekinumab, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 5). Že po 2 tednih, torej pri prvem kontrolnem pregledu, in nato pri vseh nadaljnjih pregledih je bil delež bolnikov, ki niso imeli krvavitve iz danke ali so dosegli normalno pogostost odvajanja blata, večji v skupini z ustekinumabom kot v skupini bolnikov s placebo. Glede parcialne ocene Mayo in

simptomatske remisije so statistično značilne razlike med skupino, ki je prejela ustekinumab in skupino, ki je prejela placebo, opazili že po 2 tednih.

Pri določenih ciljih opazovanja je bila učinkovitost zdravljenja večja v skupini s prirejenim odmerjanjem (6 mg/kg) kot v skupini z odmerkom 130 mg, zato je za intravenski indukcijski odmerek priporočeno prirejeno odmerjanje.

**Preglednica 5: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študiji UNIFI-I (po 8 tednih)**

|                                                                                                                   | <b>Placebo<br/>N = 319</b> | <b>Priporočeni<br/>odmerek<br/>ustekinumaba<sup>‡</sup><br/>N = 322</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klinična remisija*</b>                                                                                         | 5%                         | 16% <sup>a</sup>                                                        |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila | 9% (15/158)                | 19% (29/156) <sup>c</sup>                                               |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom <sup>¥</sup>                                         | 1% (2/161)                 | 13% (21/166) <sup>b</sup>                                               |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom                                          | 0% (0/47)                  | 10% (6/58) <sup>c</sup>                                                 |
| <b>Klinični odziv<sup>§</sup></b>                                                                                 | 31%                        | 62% <sup>a</sup>                                                        |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila | 35% (56/158)               | 67% (104/156) <sup>b</sup>                                              |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom <sup>¥</sup>                                         | 27% (44/161)               | 57% (95/166) <sup>b</sup>                                               |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom                                          | 28% (13/47)                | 52% (30/58) <sup>c</sup>                                                |
| <b>Zacelitev sluznice<sup>†</sup></b>                                                                             | 14%                        | 27% <sup>a</sup>                                                        |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila | 21% (33/158)               | 33% (52/156) <sup>c</sup>                                               |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom                                                      | 7% (11/161)                | 21% (35/166) <sup>b</sup>                                               |
| <b>Simptomatska remisija<sup>‡</sup></b>                                                                          | 23%                        | 45% <sup>b</sup>                                                        |
| <b>Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice<sup>‡</sup></b>                                        | 8%                         | 21% <sup>b</sup>                                                        |

<sup>‡</sup> Infuzijski odmerek ustekinumaba v skladu z režimom odmerjanja glede na telesno maso, opisanem v Preglednici 1.

\* Klinična remisija je definirana kot ocena Mayo ≤ 2, pri čemer nobena od podocen ni > 1.

§ Klinični odziv je definiran kot znižanje ocene Mayo od izhodiščne vrednosti za ≥ 30% in za ≥ 3 točke skupaj z znižanjem podocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za ≥ 1 ali podocena krvavitve iz danke 0 ali 1.

¥ Zaviralec TNF in/ali vedolizumab.

† Zacelitev sluznice je definirana kot endoskopska podocena Mayo 0 ali 1.

‡ Simptomatska remisija je definirana kot podocena frekvence odvajanja blata Mayo 0 ali 1 in podocena krvavitve iz danke 0.

‡ Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice je definirana kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1.

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> nominalno statistično značilno (p < 0,001)

<sup>c</sup> nominalno statistično značilno (p < 0,05)

V študiji UNIFI-M so ocenjevali 523 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po enkratnem intravenskem odmerjanju ustekinumaba v študiji UNIFI-I. Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte poglavje 4.2 v SmPC ustekinumaba raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji, v obeh skupinah, ki sta prejemale ustekinumab, statistično značilno večji kot v skupini, ki je prejemale placebo (glejte Preglednico 6).

**Preglednica 6: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študiji UNIFI-M (po 44 tednih; 52 tednov po začetnem indukcijskem odmerku)**

|                                                                                                                     | Placebo*<br>N = 175 | 90 mg<br>ustekinumaba<br>na 8 tednov<br>N = 176 | 90 mg<br>ustekinumaba<br>na 12 tednov<br>N = 172 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Klinična remisija**                                                                                                 | 24%                 | 44% <sup>a</sup>                                | 38% <sup>b</sup>                                 |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejemale biološkega zdravila | 31% (27/87)         | 48% (41/85) <sup>d</sup>                        | 49% (50/102) <sup>d</sup>                        |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom <sup>¥</sup>                                           | 17% (15/88)         | 40% (36/91) <sup>c</sup>                        | 23% (16/70) <sup>d</sup>                         |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom                                            | 15% (4/27)          | 33% (7/21) <sup>c</sup>                         | 23% (5/22) <sup>c</sup>                          |
| Ohranjen klinični odziv do 44. tedna <sup>§</sup>                                                                   | 45%                 | 71% <sup>a</sup>                                | 68% <sup>a</sup>                                 |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejemale biološkega zdravila | 51% (44/87)         | 78% (66/85) <sup>c</sup>                        | 77% (78/102) <sup>c</sup>                        |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom <sup>¥</sup>                                           | 39% (34/88)         | 65% (59/91) <sup>c</sup>                        | 56% (39/70) <sup>d</sup>                         |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom                                            | 41% (11/27)         | 67% (14/21) <sup>c</sup>                        | 50% (11/22) <sup>c</sup>                         |
| Zacelitev sluznice <sup>†</sup>                                                                                     | 29%                 | 51% <sup>a</sup>                                | 44% <sup>b</sup>                                 |
| Ohranjena klinična remisija do 44. tedna <sup>£</sup>                                                               | 38% (17/45)         | 58% (22/38)                                     | 65% (26/40) <sup>c</sup>                         |
| Klinična remisija brez kortikosteroidov <sup>€</sup>                                                                | 23%                 | 42% <sup>a</sup>                                | 38% <sup>b</sup>                                 |
| Dolgotrajna remisija <sup>‡</sup>                                                                                   | 35%                 | 57% <sup>c</sup>                                | 48% <sup>d</sup>                                 |
| Simptomatska remisija <sup>‡</sup>                                                                                  | 45%                 | 68% <sup>c</sup>                                | 62% <sup>d</sup>                                 |
| Kombinacija simptomatske remisije in zacelitev sluznice <sup>‡</sup>                                                | 28%                 | 48% <sup>c</sup>                                | 41% <sup>d</sup>                                 |

\* Po odzivu na intravenski odmerek ustekinumaba.

\*\* Klinična remisija je definirana kot ocena Mayo  $\leq 2$ , pri čemer nobena od podocen ni  $> 1$ .

§ Klinični odziv je definiran kot znižanje ocene Mayo od izhodiščne vrednosti za  $\geq 30\%$  in za  $\geq 3$  točke skupaj z znižanjem podocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za  $\geq 1$  ali podocena krvavitve iz danke 0 ali 1.

¥ Zaviralec TNF $\alpha$  in/ali vedolizumab.

† Zacelitev sluznice je definirana kot endoskopska podocena Mayo 0 ali 1.

£ Ohranjena klinična remisija do 44. tedna je definirana kot bolniki, ki so v klinični remisiji do 44. tedna, izmed bolnikov, ki so bili v klinični remisiji ob izhodišču vzdrževalnega zdravljenja.

€ Klinična remisija brez kortikosteroidov je definirana kot bolniki, ki so v 44. tednu v klinični remisiji in ne prejemale kortikosteroidov.

‡ Dolgotrajna remisija je definirana kot parcialna remisija po kriterijih Mayo pri  $\geq 80\%$  vseh študijskih obiskih pred 44. tednom in parcialna remisija po kriterijih Mayo pri zadnjem obisku (v 44. tednu).

‡ Simptomatska remisija je definirana kot podocena frekvence odvajanja blata Mayo 0 ali 1 in podocena krvavitve iz danke 0.

‡ Kombinacija simptomatske remisije in zacelitev sluznice je definirana kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup> nominalno statistično značilno ( $p < 0,001$ )

<sup>d</sup> nominalno statistično značilno ( $p < 0,05$ )

<sup>e</sup> ni statistično značilno

Ugoden učinek ustekinumaba na klinični odziv, zacelitev sluznice in klinično remisijo so opazili pri indukcijskem in vzdrževalnem zdravljenju tako pri bolnikih, kjer zdravljenje s konvencionalnimi zdravili ni bilo uspešno in predhodno niso prejemale biološkega zdravila, kot tudi pri tistih z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF $\alpha$ , kar vključuje bolnike, ki

so primarno neodzivni na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$ . Ugoden učinek so opazili tudi pri indukcijskem zdravljenju bolnikov z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF $\alpha$  in vedolizumabom, vendar je bilo število bolnikov v tej podskupini premajhno, da bi lahko sprejeli dokončne zaključke o ugodnih učinkih v času vzdrževalnega zdravljenja pri tej skupini bolnikov.

#### *Bolniki z odzivom na indukcijsko zdravljenje z ustekinumabom v 16. tednu*

Bolniki, ki so prejeli ustekinumab in niso dosegli odziva v 8. tednu študije UNIFI-I, so v 8. tednu prejeli subkutani odmerek 90 mg ustekinumaba (36% bolnikov). Izmed teh bolnikov je 9% bolnikov, ki so bili sprva randomizirani na priporočeni indukcijski odmerek, v 16. tednu doseglo klinično remisijo, 58% pa klinični odziv.

Bolniki, ki niso dosegli kliničnega odziva na indukcijski odmerek ustekinumaba v 8. tednu študije UNIFI-I, so pa dosegli odziv v 16. tednu (157 bolnikov), so vstopili v nerandomizirani del študije UNIFI-M in nadaljevali s prejemanjem vzdrževalnega odmerka vsakih 8 tednov. Izmed teh bolnikov je večina (62%) ohranila odziv in 30% jih je doseglo remisijo v 44. tednu.

#### *Podaljšanje študije*

Bolniki, ki so v študiji UNIFI zaključili zdravljenje do 44. tedna, so lahko z zdravljenjem nadaljevali v podaljšanju študije. Med 400 vključenimi bolniki, ki so prejeli ustekinumab na 12 ali 8 tednov v podaljšani študiji, se je simptomatska remisija v splošnem ohranila do 200. tedna pri bolnikih, kjer zdravljenje s konvencionalnimi zdravili ni bilo uspešno in predhodno niso prejeli biološkega zdravila, in pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom, vključno z bolniki, neodzivnimi na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  in vedolizumabom. Med bolniki, pri katerih je zdravljenje z ustekinumabom trajalo 4 leta in ki so bili ocenjeni z uporabo popolne ocene Mayo ob ohranitvi odziva v 200. tednu, je 74,2% (69/93) ohranilo zacelitev sluznice in 68,3% (41/60) klinično remisijo.

Analiza varnosti, ki je vključevala 457 bolnikov (1289,9 oseb-let), ki so jih spremljali do 220 tednov, je pokazala varnostni profil med 44. in 220. tednom, ki je bil primerljiv s tistim, opaženim do 44. tedna.

V tej podaljšani študiji s trajanjem zdravljenja do 4 let pri bolnikih z ulceroznim kolitisom niso ugotovili nobenih novih tveganj glede varnosti.

#### *Endoskopska normalizacija*

Endoskopska normalizacija je bila definirana kot endoskopska podocena Mayo 0 in so jo opazili že po 8 tednih v študiji UNIFI-I. V 44. tednu študije UNIFI-M jo je doseglo 24% bolnikov, ki so prejeli ustekinumab vsakih 12 tednov, in 29% tistih bolnikov, ki so prejeli ustekinumab vsakih 8 tednov, v primerjavi z 18% bolnikov iz skupine s placebom.

#### *Histološka in histološko endoskopska zacelitev sluznice*

Histološko zacelitev sluznice (ki je definirana kot prisotnost nevtrofilne infiltracije v < 5% kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva) so ocenjevali v 8. tednu študije UNIFI-I in v 44. tednu študije UNIFI-M. V 8. tednu, to je po enkratnem intravenskem indukcijskem odmerku, je histološko zacelitev dosegel statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine s priporočenim odmerjanjem (36%) v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (22%). V 44. tednu so vzdrževanje tega učinka opazili kot ohranjanje histološke zacelitve pri statistično značilno več bolnikih iz skupine z ustekinumabom vsakih 12 tednov (54%) in iz skupine z ustekinumabom vsakih 8 tednov (59%) v primerjavi s skupino s placebom (33%).

Kombiniran cilj opazovanja histološko endoskopske zacelitve sluznice, ki je bil definiran kot bolniki, pri katerih je prišlo tako do zacelitve sluznice kot histološke zacelitve, so ocenjevali v 8. tednu študije UNIFI-I in v 44. tednu študije UNIFI-M. Pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab v priporočenem odmerku, se je v 8. tednu pokazalo statistično značilno večje izboljšanje glede cilja opazovanja histološko endoskopske zacelitve sluznice v skupini z ustekinumabom (18%) v primerjavi s skupino s placebom (9%). V 44. tednu so vzdrževanje tega učinka opazili kot ohranjanje histološko endoskopske

zacetitve pri statistično značilno več bolnikih iz skupine z ustekinumabom vsakih 12 tednov (39%) in iz skupine z ustekinumabom vsakih 8 tednov (46%) v primerjavi s skupino s placebom (24%).

#### *Z zdravjem povezana kakovost življenja*

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), SF-36 (Short Form-36) in EuroQoL-5D (EQ-5D).

Po 8 tednih v študiji UNIFI-I je pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, prišlo do statistično značilno večjega in klinično pomembnega izboljšanja pri celotni oceni po vprašalniku IBDQ, vprašalnikih EQ-5D in EQ-5D VAS ter SF-36 povzetka ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score) in SF-36 povzetka ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) kot v skupini s placebom. Ta izboljšanja so se pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom v študiji UNIFI-M, ohranila do 44. tedna. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z IBDQ in SF-36, se je med nadaljevanjem študije v glavnem ohranilo do 200. tedna.

Pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, je prišlo do občutnega izboljšanja delovne storilnosti, z ozirom na večje zmanjšanje odsotnosti z dela in zmanjšane aktivnosti, ocenjenih z vprašalnikom WPAI-GH, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

#### *Hospitalizacije in kirurški posegi zaradi ulceroznega kolitisa*

Do 8. tedna v študiji UNIFI-I je bil delež bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, statistično značilno manjši v skupini bolnikov, ki je prejela priporočeni odmerek ustekinumaba (1,6%, 5/322) kot pri bolnikih v skupini, ki so prejeli placebo (4,4%, 14/319). Pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli ustekinumab v priporočenem odmerku, ni bil potreben kirurški poseg zaradi ulceroznega kolitisa v primerjavi z 0,6% bolnikov (2/319) v skupini, ki je prejela placebo.

Do 44. tedna v študiji UNIFI-M je bilo število bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, statistično značilno manjše v kombinirani skupini, ki je prejela ustekinumab (2,0%, 7/348) kot med bolniki v skupini, ki je prejela placebo (5,7%, 10/175). Do 44. tedna je bilo absolutno število bolnikov, ki so potrebovali kirurški poseg zaradi ulceroznega kolitisa, manjše v skupini, ki je prejela ustekinumab (0,6%, 2/348) kot v skupini, ki je prejela placebo (1,7%, 3/175).

#### Imunogenost

Med zdravljenjem z ustekinumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ustekinumabu, ki so večinoma nevtralizirajoča. Nastanek protiteles proti ustekinumabu povezujejo s povečanim očistkom ustekinumaba pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Zmanjšane učinkovitosti niso opazili. Prav tako niso opazili očitne povezave med nastankom protiteles in pojavom reakcije na mestu injiciranja.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po priporočenem začetnem intravenskem indukcijskem odmerku je bila 1 uro po infuziji največja mediana serumske koncentracije ustekinumaba 126,1 µg/ml pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in 127,0 µg/ml pri bolnikih z ulceroznim kolitisom.

#### Porazdelitev

Mediana porazdelitvenega volumna v končni fazi (V<sub>z</sub>) po enkratni intravenski injekciji zdravila bolnikom s psorazio je bila od 57 do 83 ml/kg.

### Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

### Izločanje

Mediana sistemskega očistka (CL) ustekinumaba pri bolnikih s psoriazo po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana razpolovnega časa ( $t_{1/2}$ ) ustekinumaba pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, Crohnovo boleznijo, psoriazo in/ali psoriatičnim artritisom je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriaze in psoriatičnega artritisa.

### Linearnost odmerkov

Sistemska izpostavljenost ustekinumabu ( $C_{max}$  in AUC) po enkratni intravenski injekciji odmerkov od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg je naraščala približno sorazmerno z odmerkom.

### Posebne populacije

Farmakokinetični podatki o bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter niso na voljo.

Pri starejših ali pediatričnih bolnikih specifične študije z intravensko danim ustekinumabom niso bile opravljene.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so na variabilnost očistka ustekinumaba vplivali telesna masa, koncentracija serumskih albuminov, spol in status protiteles proti ustekinumabu, telesna masa pa je bila glavna sospremenljivka, ki je vplivala na porazdelitveni volumen. Dodatno so pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na očistek ustekinumaba vplivali C-reaktivni protein, status neuspešnosti zdravljenja z zaviralci TNF in rasa (pripadniki azijskega v primerjavi s pripadniki ne-azijskega porekla). Vpliv teh sospremenljivk je bil znotraj  $\pm 20\%$  običajnih ali referenčnih vrednosti posameznega farmakokinetičnega parametra, zato prilagajanje odmerjanja zaradi teh sospremenljivk ni potrebno. Sočasna uporaba imunomodulatorjev ni pomembno vplivala na razpoložljivost ustekinumaba.

### Regulacija encimov CYP450

Študija humanih hepatocitov *in vitro*, v kateri so ocenjevali učinke IL-12 ali IL-23 na regulacijo encimov CYP450, je pokazala, da IL-12 in/ali IL-23 v koncentracijah 10 ng/ml nista vplivala na aktivnost humanih encimov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ali 3A4; glejte poglavje 4.5).

Odporna študija medsebojnega delovanja z zdravili faze 1 (študija CNTO1275CRD1003) je bila izvedena za oceno učinka ustekinumaba na aktivnost citokroma P450 po indukcijskem in vzdrževalnem odmerku pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo ( $n=18$ ). Pri sočasni uporabi z ustekinumabom v odobrenem priporočenem odmerku pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.5) niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti kofeinu (substrat CYP1A2), varfarinu (substrat CYP2C9), omeprazolu (substrat CYP2C19), dekstrometorfanu (substrat CYP2D6) ali midazolamu (substrat CYP3A).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja, vključno s študijami za ovrednotenje farmakološke varnosti zdravila, ne kažejo posebnega tveganja za človeka (npr. glede toksičnosti za organe). V študijah toksičnosti za razvoj in sposobnost razmnoževanja pri opicah *Cynomolgus* niso opazili niti neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samcih, niti prirojenih anomalij ali toksičnosti za razvoj pri mladičih. Pri miših niso opazili nobenih neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samicah pri uporabi analognega protitelesa IL-12/23.

V študijah na živalih so bili odmerki do približno 45-krat večji kot so največji ekvivalentni odmerki namenjeni injiciranju bolnikom s psoriazo. Z omenjenimi odmerki so pri opicah dosegli največje serumske koncentracije, ki so bile več kot 100-krat večje kot pri ljudeh.

Študije kancerogenosti ustekinumaba niso bile opravljene, ker ni ustreznih modelov protiteles brez navzkrižne reaktivnosti na glodalce IL-12/23 p40.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

histidin  
histidinijev klorid monohidrat  
metionin  
dinatrijev edetat  
saharoza  
polisorbat 80 (E 433)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili. Zdravilo Eksunbi je treba razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Alternativno je mogoče uporabiti 250 ml vrečko za infundiranje, ki vsebuje 0,45 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje, USP.

Zdravila Eksunbi ne smete infundirati istočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Pred redčenjem

18 mesecev  
Ne zamrzujte.

#### Po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je bila dokazana za do 72 ur pri temperaturi 30 °C. Po potrebi lahko razredčeno raztopino za infundiranje do 1 meseca shranjujete pri temperaturi od 2 do 8 °C in po odstranitvi iz hladilnika pri sobni temperaturi in vse do 30 °C dodatnih 72 ur, vključno z obdobjem infundiranja.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno ne bi smeli prekoračiti 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.  
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

26 ml raztopine v 30-ml viali (steklo tipa I), zaprti z zaporko iz klorobutilne gume. Zdravilo Eksunbi je na voljo v pakiranjih z 1 vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v viali zdravila Eksunbi ne smete stresati. Pred injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Raztopina je bistra, brezbarvna do svetlo rumena. Zdravila ne smete uporabljati, če je raztopina obarvana ali motna ali če so v njej vidni tuji delci.

### Redčenje

Zdravilo Eksunbi koncentrat za raztopino za infundiranje mora razredčiti in pripraviti zdravstveni delavec v aseptičnih pogojih.

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Eksunbi izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2, Preglednica 1). Ena 26 ml viala zdravila Eksunbi vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila Eksunbi.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvezmite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Eksunbi, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Eksunbi odvezmite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml). Alternativno je mogoče uporabiti 250-ml vrečko za infundiranje, ki vsebuje 0,45 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje, USP.
3. Iz vsake viale izvlecite 26 ml zdravila Eksunbi in jih dodajte v infuzijsko vrečko. Končni volumen v infuzijski vrečki mora biti 250 ml. Nežno premešajte.
4. Pred odmerjanjem preverite izgled razredčene raztopine. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjena barva.
5. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure. Po redčenju v infuzijski vrečki je treba infundiranje zaključiti v 72 urah pri sobni temperaturi pa vse do 30 °C. Po potrebi lahko razredčeno raztopino za infundiranje do 1 meseca shranjujete pri temperaturi od 2 do 8 °C in po odstranitvi iz hladilnika pri sobni temperaturi pa vse do 30 °C dodatnih 72 ur, vključno z obdobjem infundiranja.
6. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
7. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemska

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1858/003

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: DD. mesec LLLL

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Eksunbi 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Eksunbi 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Eksunbi 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

Eksunbi 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine.

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1κ proti interlevkinu (IL)-12/23, izdelano v celični liniji CHO s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Eksunbi 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje

Eksunbi 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo rumena in formulirana s pH  $6,0 \pm 0,3$ . Osmolalnost raztopine je  $320 \pm 32$  mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Psoriza s plaki

Zdravilo Eksunbi je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki pri odraslih, ki se niso odzvali na drugo sistemsko zdravljenje, vključno z zdravljenjem s ciklosporinom, metotreksatom (MTX) ali PUVA (psoralen in obsevanje z UVA svetlobo), pri katerih je drugo sistemsko zdravljenje kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

#### Pediatrična psoriza s plaki

Zdravilo Eksunbi je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let in več, pri katerih bolezni z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijami ni zadostno nadzorovana, ali jih ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

#### Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Eksunbi je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z MTX indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, če je bil odziv na predhodno zdravljenje z nebiološkimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD- Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) nezadosten (glejte poglavje 5.1).

### Crohnova bolezen

Zdravilo Eksunbi je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali zdravljenja s konvencionalnimi zdravili ali zdravljenja z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF $\alpha$ ) oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano.

### Ulcerozni kolitis

Zdravilo Eksunbi je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali niso prenašali zdravljenja s konvencionalnimi zdravili ali zdravljenja z biološkim zdravilom oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano (glejte poglavje 5.1).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Eksunbi je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnikov z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je indicirano.

Zdravilo Eksunbi je na voljo v obliki 45 mg in 90 mg napolnjenih injekcijskih brizg za subkutano injiciranje, zato ga ni mogoče uporabljati pri pediatričnih bolnikih (telesna masa < 60 kg), ki potrebujejo manjši odmerek od celotnega 45 mg odmerka. Za dajanje odmerkov, manjših od 45 mg, je treba uporabiti druga zdravila z ustekinumabom.

### Odmerjanje

#### Psoriza s plaki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Eksunbi je 45 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 45 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov.

Pri bolnikih, ki se do 28. tedna niso odzvali na zdravljenje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

#### *Bolniki s telesno maso > 100 kg*

Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je začetni odmerek 90 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 90 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri teh bolnikih je bil učinkovit tudi odmerek 45 mg, vendar je bila pri odmerku 90 mg učinkovitost zdravila večja (glejte Preglednico 4 v poglavju 5.1).

#### Psoriatični artritis (PsA)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Eksunbi je 45 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 45 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je odmerek lahko 90 mg.

Pri bolnikih, ki se do 28. tedna niso odzvali na zdravljenje, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

#### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Pri starejših ni potrebno prilagajati odmerkov (glejte poglavje 4.4).

#### *Ledvična in jetrna okvara*

Ustekinumaba v tej skupini bolnikov niso preučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### *Pediatrična populacija*

Učinkovitosti in varnosti ustekinumaba pri otrocih s psorizo, mlajših od 6 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, niso dokazali.

### Pediatrični bolniki s psoriazio s plaki (stari 6 let in več)

Priporočeni odmerek zdravila Eksunbi za pediatrično populacijo s telesno maso nad 60 kg je prikazan v spodnjih preglednicah (Preglednica 1). Zdravilo Eksunbi je treba odmerjati ob tednu 0 in 4, nato pa na vsakih 12 tednov.

**Preglednica 1 Priporočeni odmerki ustekinumaba pri pediatrični psoriazii**

| Telesna masa ob odmerjanju | Priporočeni odmerek |
|----------------------------|---------------------|
| $\geq 60 \leq 100$ kg*     | 45 mg               |
| $> 100$ kg                 | 90 mg               |

\* Zdravilo Eksunbi ni na voljo za bolnike, ki potrebujejo manj kot polni odmerek 45 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druge izdelke z ustekinumabom, ki imajo takšno možnost.

Zdravilo Eksunbi ni na voljo v odmerku glede na telesno maso, ki bi dovoljeval uporabo pri pediatričnih bolnikih s telesno maso pod 60 kg.

Pri bolnikih s telesno maso pod 60 kg je treba uporabiti natančen odmerek na osnovi mg/kg z uporabo drugega zdravila z ustekinumabom, 45 mg raztopine za injiciranje, v vialah, ki omogočajo odmerjanje na podlagi telesne mase. Napolnjeno injekcijsko brizgo s fiksnim odmerkom je mogoče uporabiti samo pri bolnikih s telesno maso 60 kg ali več.

Pri bolnikih, ki se do 28. tedna niso odzvali na zdravljenje, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

#### Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

Prvi odmerek zdravila Eksunbi se injicira intravensko. Za intravensko odmerjanje glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Eksunbi 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prvi subkutani 90 mg odmerek zdravila Eksunbi je treba injicirati 8 tednov po intravenskem odmerku. Nato se priporoča odmerjanje na vsakih 12 tednov.

Bolniki, pri katerih ni zadostnega odziva 8 tednov po prvem subkutanem odmerku, lahko takrat prejmejo drugi subkutani odmerek (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki so izgubili odziv pri odmerjanju na 12 tednov, lahko koristi zvečanje pogostosti odmerjanja na vsakih 8 tednov (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

V nadaljevanju zdravljenja je mogoče bolnikom odmerjati zdravilo na 8 tednov ali na 12 tednov v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

Če 16 tednov po prejemu intravenskega indukcijskega odmerka ali 16 tednov po prehodu na vzdrževalno shemo odmerjanja na 8 tednov pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z zdravilom Eksunbi lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Eksunbi, bo morda treba zmanjšati odmerek kortikosteroida ali ga ukiniti, skladno z ustaljeno klinično prakso.

Če pri Crohnovi bolezni ali ulceroznemu kolitisu pride do prekinitve zdravljenja, je ponovna uvedba zdravljenja s subkutanim odmerjanjem na vsakih 8 tednov varna in učinkovita.

#### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Pri starejših ni potrebno prilagajati odmerkov (glejte poglavje 4.4).

#### *Ledvična in jetrna okvara*

Ustekinumaba v tej skupini bolnikov niso preučevali, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost ustekinumaba pri zdravljenju Crohnove bolezni ali ulceroznega kolitisa pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Eksunbi v obliki 45 mg in 90 mg napolnjenih injekcijskih brizg je namenjeno samo subkutanemu injiciranju. Če je mogoče, se je treba izogibati injiciranju na mestih, ki kažejo znake psoriaze.

Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Eksunbi ali jim ga injicirajo njihovi skrbniki, če zdravnik presodi, da je to primerno in zagotovi tudi spremljanje bolnika. Bolnikom ali njihovim skrbnikom naročite, naj si injicirajo predpisano količino zdravila Eksunbi v skladu z navodilom za uporabo. V navodilu za uporabo so podana tudi obsežnejša navodila za injiciranje zdravila.

Za dodatne previdnostne ukrepe pri rokovanju z zdravilom glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Klinično pomembna, aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza; glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okužbe

Ustekinumab lahko poveča tveganje za nastanek okužb in vodi do reaktivacije latentnih okužb. V kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazo v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, opazili hude bakterijske, glivične in virusne okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah, kar vključuje reaktivacijo tuberkuloze, druge oportunistične bakterijske okužbe (med drugim atipično mikobakterijsko okužbo, listerijski meningitis, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunistične glivične okužbe, oportunistične virusne okužbe (med drugim encefalitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitske okužbe (med drugim očesno toksoplazmozo).

Ko razmišljate o uporabi ustekinumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z ustekinumabom je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze, ker se ustekinumab ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo ustekinumaba. Pred začetkom zdravljenja z ustekinumabom je treba zdravljenje tuberkuloze uvesti tudi pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel zdravljenja. Bolnike, ki prejema ustekinumab, je treba natančno spremljati, da bi pri njih lahko ugotovili znake in simptome aktivne tuberkuloze, tako med zdravljenjem kot po njem.

Bolnikom naročite, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Če bolnik dobi hudo okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu ustekinumaba ne smete več dajati, dokler okužba ne izzveni.

### Malignomi

Imunosupresivna zdravila, kot je ustekinumab, lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli ustekinumab v kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazo v obdobju trženja zdravila, so se pojavili kožni malignomi in tudi druge vrste malignomov (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj malignoma je lahko večje pri tistih bolnikih s psoriazo, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

Študij še niso izvedli pri bolnikih, ki so imeli v pretekli anamnezi malignom, ter pri tistih, ki so zdravljenje z ustekinumabom nadaljevali tudi po pojavu malignoma. Če razmišljate o uporabi ustekinumaba pri teh bolnikih, je torej potrebna previdnost.

Vse bolnike, še posebno pa bolnike, starejše od 60 let, bolnike, ki so dolgo časa prejeli imunosupresive ali tiste, ki so prejeli zdravljenje s PUVA, je treba spremljati zaradi možnosti pojava kožnega raka (glejte poglavje 4.8).

### Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

#### *Sistemske*

Pri uporabi v obdobju trženja zdravila so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah, ki so se (v nekaterih primerih) pojavile več dni po aplikaciji zdravila. Prišlo je do pojava anafilaksije in angioedema. Če se pri bolniku pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga huda preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in mu uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

#### *Dihalne*

V obdobju po odobritvi ustekinumaba so poročali o primerih alergijskega alveolitisa, eozinofilne pljučnice in neinfekcijske organizirajoče pljučnice. Po enem do treh odmerkih je klinična slika vključevala kašelj, dispnejo in intersticijske infiltrate. Hudi izidi so vključevali odpoved dihanja in podaljšanje hospitalizacije. O izboljšanju so poročali po prekinitvi zdravljenja in v nekaterih primerih po odmerjanju kortikosteroidov. Ob prisotnosti okužbe in potrjeni diagnozi je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti primerno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

### Kardiovaskularni dogodki

Pri bolnikih s psoriazo, ki so bili izpostavljeni ustekinumabu v opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila, so opazili pojavljanje kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in cerebrovaskularnimi zapleti. V času zdravljenja z ustekinumabom je treba redno ocenjevati prisotnost dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni.

### Cepljenja

Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z Bacillusom Calmette-Guérin - BCG) ne dajete v času zdravljenja z ustekinumabom. Specifične študije še niso bile opravljene pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli živa virusna ali živa bakterijska cepiva. O sekundarnem prenosu okužb z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejema ustekinumab, ni podatkov. Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali živimi bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje z ustekinumabom odložiti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvedete šele najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo prebrati povzetek glavnih značilnosti posameznega cepiva, v katerih bodo našli tudi dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Bolniki, ki prejema ustekinumab, lahko v tem času prejmejo inaktivirana ali mrtva cepiva.

Dolgotrajno zdravljenje z ustekinumabom ne zavira humoralnega imunskega odziva na pnevmokokne polisaharide ali cepivo proti tetanusu (glejte poglavje 5.1).

#### Sočasno imunosupresivno zdravljenje

Varnost in učinkovitost ustekinumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, v študijah psoriaze nista bili ovrednoteni. V študijah psoriatičnega artritisa sočasno jemanje MTX ni vplivalo na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. Če razmišljate o sočasni uporabi drugih imunosupresivov in ustekinumaba ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo ustekinumaba, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

#### Imunoterapija

Ustekinumaba niso preskušali pri bolnikih, ki so prejeli imunoterapijo proti alergiji. Ni znano ali ustekinumab lahko vpliva na imunoterapijo proti alergiji.

#### Huda kožna obolenja

Pri bolnikih s psoriazo so po zdravljenju z ustekinumabom poročali o eksfoliativnem dermatitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s psoriazo s plaki se med potekom bolezni lahko razvije eritrodermična psoriaza s simptomi, ki jih klinično ni mogoče ločiti od simptomov eksfoliativnega dermatitisa. Med spremljanjem bolnika s psoriazo mora biti zdravnik pozoren na simptome eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa. Če se ti simptomi pojavijo je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Če obstaja sum reakcije na zdravilo, je treba zdravljenje z ustekinumabom ukiniti.

#### Lupusne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o primerih lupusnih bolezni, med drugim o kožnem eritematoznem lupusu in lupusu podobnemu sindromu. Če se pojavijo kožne spremembe, zlasti na predelih, ki so izpostavljeni soncu, ali če jih spremlja artralgijska, naj se bolnik takoj posvetuje z zdravnikom. Če je diagnoza lupusne bolezni potrjena, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

V kliničnih študijah odobrenih indikacij pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so prejeli ustekinumab, niso opazili nobenih razlik v celokupni učinkovitosti ali varnosti v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar pa število bolnikov, starih 65 let in več, ni zadostno, da bi lahko določili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Ker je na splošno pojavnost okužb v tej populaciji večja, je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost.

#### Polisorbat 80

Ustekinumab vsebuje 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ali 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,040 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z ustekinumabom.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi študij faze 3 so raziskovali vpliv zdravil, ki jih najpogosteje sočasno uporabljamo pri bolnikih s psoriazo (vključno s paracetamolom, ibuprofenom, acetilsalicilno kislino, metforminom, atorvastatinom in levotiroksinom), na farmakokinetiko

ustekinumaba. Znakov medsebojnih delovanj z omenjenimi zdravili pri njihovi sočasni uporabi niso našli. Osnova za to analizo je bila, da so najmanj 100 bolnikov (> 5 % preučevane populacije) sočasno zdravili z omenjenimi zdravili najmanj 90 % trajanja študije. Sočasna uporaba MTX, NSAID, 6-merkaptopurina, azatioprina in peroralnih kortikosteroidov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom ali predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF $\alpha$  pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo ali predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom (zaviralcem TNF $\alpha$  in/ali vedolizumabu) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba.

Rezultati študije *in vitro* in študije faze 1 pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate encima CYP450 (glejte poglavje 5.2).

V študijah psoriaze varnosti in učinkovitosti ustekinumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, še niso ovrednotili. V študijah psoriatičnega artritisa sočasna uporaba MTX ni vplivala na varnost in učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost in učinkovitost ustekinumaba (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 15 tednov po njem uporabljati učinkovito in varno kontracepcijsko metodo.

##### Nosečnost

Podatki iz zmerne števila prospektivno zbranih nosečnosti, pri katerih so bile ženske izpostavljene ustekinumabu, z znanim izidom nosečnosti, vključno z več kot 450 nosečnostmi, pri katerih so bile ženske izpostavljene v prvem trimesečju, ne kažejo na povečano tveganje za resne prirojene malformacije pri novorojenčkih.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Vendar je kliničnih izkušenj malo. Kot varnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi ustekinumaba.

Ustekinumab prehaja skozi posteljico in so ga zaznali v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so prejemale ustekinumab med nosečnostjo. Klinični pomen tega ni znan, je pa pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, tveganje za okužbe po rojstvu lahko povečano.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

##### Dojenje

Omejeni podatki, objavljeni v literaturi, kažejo, da se ustekinumab pri človeku izloča v materino mleko v zelo majhni količini. Ni znano, ali se ustekinumab sistemsko absorbira po zaužitju. Zaradi morebitnih neželenih učinkov ustekinumaba pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha dojit ali naj se raje preneha zdraviti z ustekinumabom, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z ustekinumabom za mater.

##### Plodnost

Vpliva ustekinumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ustekinumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka (> 5 %) v nadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa z ustekinumabom pri odraslih sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitev zdravljenja v študiji. Najhujši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

### Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki o varnosti zdravila temeljijo na stopnjah izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriazo in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom, ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni ustekinumabu najmanj 6 mesecev (4577 bolnikov) ali najmanj 1 leto (3648 bolnikov). 2194 bolnikov s psoriazo, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazo ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

V preglednici 2 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri odraslih ter neželenih učinkov, poročenih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti z upoštevanjem naslednjega dogovora: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči hudosti.

**Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov**

| Organski sistem                                         | Pogostnost: neželeni učinek                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, sinusitis<br>Občasni: celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe |
| Bolezni imunskega sistema                               | Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico)<br>Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)                                       |
| Psihiatrične motnje                                     | Občasni: depresija                                                                                                                                                                               |
| Bolezni živčevja                                        | Pogosti: omotica, glavobol<br>Občasni: paraliza obraznega živca                                                                                                                                  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Pogosti: bolečine v ustih in žrelu<br>Občasni: nosna kongestija<br>Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica<br>Zelo redki: organizirajoča pljučnica*                                  |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni prebavil                                      | Pogosti: driska, navzea, bruhanje                                                                                                                                                                                 |
| Bolezni kože in podkožja                              | Pogosti: pruritus<br>Občasni: pustularna psoriaza, luščenje kože, akne<br>Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis<br>Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgija<br>Zelo redki: lupusu podoben sindrom                                                                                                                             |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja<br>Občasni: reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, hematonom, otrdelostjo tkiva, otekanjem in srbenjem), astenija |

\* glejte poglavje 4.4 Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Okužbe

V s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile pogostnosti okužb in hudih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Hude okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 hudih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 hudih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 227 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leta za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,85 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljen z ustekinumabom, pogostnost resnih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljen z ustekinumabom (289 resnih okužb na 15 227 bolnikov-let spremljanja) in med poročanimi resnimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

Pri bolnikih z latentno tuberkulozo, ki so bili sočasno zdravljeni z izoniazidom, se v kliničnih študijah ni pojavila tuberkuloza.

#### Malignomi

V obdobju s placebom nadzorovanih, kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa je znašala incidenca malignomov z izjemo nemelanomskega kožnega raka 0,11 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (1 bolnik na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,23 za bolnike, ki so prejeli placebo (1 bolnik na 434 bolnikov-let spremljanja). Incidenca nemelanomskega kožnega raka je znašala 0,43 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljen z ustekinumabom (4 bolniki na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,46 za bolnike, ki so prejeli placebo (2 bolnika na 433 bolnikov-let spremljanja).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 205 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leta za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega raka, so poročali pri 76 bolnikih na 15 205 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,50 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljen z ustekinumabom). Pogostnost

maligomov, poročanih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,94 [95% interval zaupanja: 0,73; 1,18], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogostejše opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate, melanom, kolorektalni rak in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,46 na 100 bolnikov-let spremljanja (69 bolnikov na 15 165 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv pričakovanemu deležu v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

#### Preobčutljivostne reakcije

Med nadzorovanim obdobjem kliničnih študij psoriaze in psoriatičnega artritisa z ustekinumabom so izpuščaje in urtikarijo opazili pri < 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

*Pediatrični bolniki s psoriazo s plaki, stari 6 let in več*

Varnost ustekinumaba so preučevali v dveh študijah faze 3 pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki. V prvo študijo so vključili 110 bolnikov, starih od 12 do 17 let, zdravljenih do največ 60 tednov, v drugo pa 44 bolnikov, starih od 6 do 11 let in zdravljenih do največ 56 tednov. Na splošno so bili poročani neželeni učinki v teh dveh študijah (z vključenimi podatki o varnosti do 1 leta) podobni neželenim učinkom, poročanim v študijah psoriaze s plaki pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so bolnikom dajali enkratne intravenske odmerke do 6 mg/kg, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek zdravila. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, da bi lahko ugotovili morebitne znake in simptome neželenih učinkov ter jim takoj uvedli ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interleukinov.  
Oznaka ATC: L04AC05

Zdravilo Eksunbi je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 $\kappa$ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interleukinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R $\beta$ 1, ki se nahaja na površini imunskih celic in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interleukinov IL-12 in IL-23. Ustekinumab se ne more vezati na interleukina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R $\beta$ 1 na celični površini. Ni verjetno, da bi ustekinumab z IL-12 in/ali IL-23 prispeval k citotoksičnemu učinku na receptorske celice, posredovanemu preko komplemента ali protiteles. Interleukina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4<sup>+</sup>T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celic T pomagalk 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis, Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, so povezane z nenormalno regulacijo IL-12 in IL-23.

Ustekinumab lahko z vezavo na poudenoto p40 IL-12 in IL-23 in prekinitvijo poti citokinov Th1 in Th17, bistvenih pri patologiji psoriaze, psoriatičnega artritis, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, spodbudi klinične učinke pri vseh boleznih.

Zdravljenje z ustekinumabom je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo med indukcijsko fazo zmanjšalo prisotnost vnetnih markerjev, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, kar se je ohranilo skozi celotno vzdrževalno fazo. CRP so spremljali med podaljšanjem študije, zmanjšanje, ki so ga opazili med vzdrževalno fazo, pa se je v glavnem ohranilo do 252. tedna.

Zdravljenje z ustekinumabom je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom med indukcijsko fazo zmanjšalo prisotnost vnetnih markerjev, vključno s CRP in fekalnim kalprotektinom, kar se je ohranilo skozi celotno vzdrževalno fazo in med podaljšanjem študije do 200. tedna.

### Imunizacija

Med dolgotrajnim podaljšanjem 2. študije psoriaze pri odraslih (PHOENIX 2) je bil imunski odziv (pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumabom vsaj 3,5 let) tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriaro, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka proti-pneumokoknih in proti-tetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejela ustekinumab in kontrolni skupini, podobna.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Psoriza s plaki (odrasli bolniki)

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenili pri 1996 bolnikih v dveh randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki, ki so bili kandidati za fototerapijo ali sistemsko terapijo. Dodatno so učinkovitost ustekinumaba in etanercepta primerjali v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovito nadzorovani študiji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki, ki se na zdravljenje s ciklosporinom, MTX ali PUVA niso odzvali v zadostni meri, ga niso prenašali ali je bilo le-to kontraindicirano.

V 1. študiji psoriaze (PHOENIX 1) so ovrednotili podatke za 766 bolnikov. 53 % teh bolnikov se bodisi ni odzvalo na drugo sistemsko zdravljenje, ga niso prenašali ali pa so imeli kontraindikacije zanj. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje ustekinumaba, so prejeli 45 mg ali 90 mg odmerkov v 0. in 4. tednu, potem pa so prejeli enak odmerek na 12 tednov. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje placeba v 0. in 4. tednu, so prešli na prejemanje ustekinumaba (v odmerku bodisi 45 mg ali 90 mg) v 12. in 16. tednu, potem pa so odmerke prejeli na 12 tednov. Bolnike, ki so jih prvotno naključno uvrstili v skupino za prejemanje ustekinumaba in so dosegli odziv PASI 75 (tj. indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psoriaro - Psoriasis Area and Severity Index) (kar pomeni izboljšanje indeksa PASI za najmanj 75 % glede na začetne vrednosti) tako v 28. kot v 40. tednu, so kasneje ponovno naključno razvrstili, bodisi v skupino za prejemanje ustekinumaba na 12 tednov ali pa v skupino za prejemanje placeba (tj. prenehanje zdravljenja). Bolnikom, ki so jih kasneje naključno uvrstili v skupino za prejemanje placeba v 40. tednu, so potem ponovno uvedli ustekinumab v prvotni shemi odmerjanja, če so pri njih opazili najmanj 50 % upad izboljšanja indeksa PASI, doseženega v 40. tednu. Vse bolnike so spremljali do 76 tednov po prvem prejemu preučevanega zdravila.

V 2. študiji psoriaze (PHOENIX 2) so ovrednotili 1230 bolnikov. 61 % teh bolnikov se bodisi ni odzvalo na drugo sistemsko zdravljenje, ga niso prenašali ali pa so imeli kontraindikacije zanj. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje ustekinumaba, so prejeli odmerek 45 mg ali 90 mg v 0. ali 4. tednu, potem pa še dodatni odmerek v 16. tednu. Bolniki, ki so bili najprej naključno uvrščeni v skupino za prejemanje placeba v 0. ali 4. tednu, pa so prešli v skupino za prejemanje ustekinumaba (bodisi v odmerku 45 mg ali 90 mg) v 12. in 16. tednu. Vse bolnike so spremljali do 52 tednov po prvem prejemu preučevanega zdravila.

V 3. študiji psoriaze (ACCEPT) so ocenjevali 903 bolnike z zmerno do hudo psoriaro, ki se na druge sistemske terapije niso odzvali v zadostni meri, jih niso prenašali ali so bile le-te kontraindicirane. Primerjali so učinkovitost in varnost ustekinumaba in etanercepta. Bolnike so naključno razvrstili v skupine, v katerih so v 12 tedenskem, z učinkovino nadzorovanem delu študije prejeli etanercept (50 mg dvakrat na teden), 45 mg ustekinumaba v 0. in 4. tednu ali 90 mg ustekinumaba v 0. in 4. tednu.

V 1. in 2. študiji psoriaze so bile začetne značilnosti bolezni na splošno enake pri vseh terapevtskih skupinah. Mediana indeksa PASI na začetku študije je bila od 17 do 18, mediana ocene prizadete telesne površine (Body Surface Area-BSA) na začetku študije je bila  $\geq 20$ , mediana dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index - DLQI) se je gibala v razponu od 10 do 12. Približno ena tretjina preiskovancev v 1. študiji psoriaze in ena četrtna preiskovancev v 2. študiji psoriaze je imela psoriatični artritis (Psoriatic Arthritis-PsA). Značilnosti bolezni so bile podobne tudi v 3. študiji psoriaze.

Primarni končni rezultat v teh študijah je bil delež bolnikov, ki so od začetka študije do 12. tedna dosegli odziv PASI 75 (glejte preglednici 3 in 4).

**Preglednica 3: Povzetek rezultatov kliničnega odziva v 1. študiji psoriaze (PHOENIX 1) in v 2. študiji psoriaze (PHOENIX 2)**

|                                                                                 | 12. teden<br>2 odmerka (v tednu 0 in 4) |                        |                        | 28. teden<br>3 odmerki (v tednih 0, 4 in 16) |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------------------|-----------|
|                                                                                 | PBO                                     | 45 mg                  | 90 mg                  | 45 mg                                        | 90 mg     |
| <b>1. študija psoriaze</b>                                                      |                                         |                        |                        |                                              |           |
| število naključno razvrščenih bolnikov                                          | 255                                     | 255                    | 256                    | 250                                          | 243       |
| odziv PASI 50 N (%)                                                             | 26 (10%)                                | 213 (84%) <sup>a</sup> | 220 (86%) <sup>a</sup> | 228 (91%)                                    | 234 (96%) |
| odziv PASI 75 N (%)                                                             | 8 (3%)                                  | 171 (67%) <sup>a</sup> | 170 (66%) <sup>a</sup> | 178 (71%)                                    | 191 (79%) |
| odziv PASI 90 N (%)                                                             | 5 (2%)                                  | 106 (42%) <sup>a</sup> | 94 (37%) <sup>a</sup>  | 123 (49%)                                    | 135 (56%) |
| PGA <sup>b</sup> pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%) | 10 (4%)                                 | 151 (59%) <sup>a</sup> | 156 (61%) <sup>a</sup> | 146 (58%)                                    | 160 (66%) |
| število bolnikov z maso $\leq 100$ kg                                           | 166                                     | 168                    | 164                    | 164                                          | 153       |
| odziv PASI 75 N (%)                                                             | 6 (4%)                                  | 124 (74%)              | 107 (65%)              | 130 (79%)                                    | 124 (81%) |
| število bolnikov z maso $> 100$ kg                                              | 89                                      | 87                     | 92                     | 86                                           | 90        |
| odziv PASI 75 N (%)                                                             | 2 (2%)                                  | 47 (54%)               | 63 (68%)               | 48 (56%)                                     | 67 (74%)  |
|                                                                                 |                                         |                        |                        |                                              |           |
| <b>2. študija psoriaze</b>                                                      |                                         |                        |                        |                                              |           |
| število naključno razvrščenih bolnikov                                          | 410                                     | 409                    | 411                    | 397                                          | 400       |
| odziv PASI 50 N (%)                                                             | 41 (10%)                                | 342 (84%) <sup>a</sup> | 367 (89%) <sup>a</sup> | 369 (93%)                                    | 380 (95%) |
| odziv PASI 75 N (%)                                                             | 15 (4%)                                 | 273 (67%) <sup>a</sup> | 311 (76%) <sup>a</sup> | 276 (70%)                                    | 314 (79%) |
| odziv PASI 90 N (%)                                                             | 3 (1%)                                  | 173 (42%) <sup>a</sup> | 209 (51%) <sup>a</sup> | 178 (45%)                                    | 217 (54%) |
| PGA <sup>b</sup> pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%) | 18 (4%)                                 | 277 (68%) <sup>a</sup> | 300 (73%) <sup>a</sup> | 241 (61%)                                    | 279 (70%) |
| število bolnikov z maso $\leq 100$ kg                                           | 290                                     | 297                    | 289                    | 287                                          | 280       |
| odziv PASI 75 N (%)                                                             | 12 (4%)                                 | 218 (73%)              | 225 (78%)              | 217 (76%)                                    | 226 (81%) |
| število bolnikov z maso $> 100$ kg                                              | 120                                     | 112                    | 121                    | 110                                          | 119       |
| odziv PASI 75 N (%)                                                             | 3 (3%)                                  | 55 (49%)               | 86 (71%)               | 59 (54%)                                     | 88 (74%)  |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  za odmerke 45 mg ali 90 mg ustekinumaba v primerjavi s placebom (PBO).

<sup>b</sup> PGA = zdravnikova splošna ocena (Physician Global Assessment)

**Preglednica 4: Povzetek rezultatov kliničnega odziva po 12 tednih v 3. študiji psoriaze (ACCEPT)**

|                                                                          | 3. študija psoriaze                                      |                                         |                        |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
|                                                                          | etanercept<br>24 odmerkov<br>(50 mg dvakrat na<br>teden) | ustekinumab<br>2 odmerka (teden 0 in 4) |                        |
|                                                                          |                                                          | 45 mg                                   | 90 mg                  |
| število randomiziranih bolnikov                                          | 347                                                      | 209                                     | 347                    |
| odziv PASI 50 N (%)                                                      | 286 (82%)                                                | 181 (87%)                               | 320 (92%) <sup>a</sup> |
| odziv PASI 75 N (%)                                                      | 197 (57%)                                                | 141 (67%) <sup>b</sup>                  | 256 (74%) <sup>a</sup> |
| odziv PASI 90 N (%)                                                      | 80 (23%)                                                 | 76 (36%) <sup>a</sup>                   | 155 (45%) <sup>a</sup> |
| PGA pri bolnikih brez sprememb<br>ali z minimalnimi spremembami<br>N (%) | 170 (49%)                                                | 136 (65%) <sup>a</sup>                  | 245 (71%) <sup>a</sup> |
| število bolnikov z maso $\leq 100$ kg                                    | 251                                                      | 151                                     | 244                    |
| odziv PASI 75 N (%)                                                      | 154 (61%)                                                | 109 (72%)                               | 189 (77%)              |
| število bolnikov z maso $> 100$ kg                                       | 96                                                       | 58                                      | 103                    |
| odziv PASI 75 N (%)                                                      | 43 (45%)                                                 | 32 (55%)                                | 67 (65%)               |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  za ustekinumab v odmerku 45 mg ali 90 mg v primerjavi z etanerceptom.

<sup>b</sup>  $p = 0,012$  za ustekinumab v odmerku 45 mg v primerjavi z etanerceptom.

V 1. študiji psoriaze je bilo ohranjanje PASI 75 bistveno boljše pri neprekinjenem zdravljenju kot pri prenehanju zdravljenja ( $p < 0,001$ ). Pri vseh odmerkih ustekinumaba so dobili podobne rezultate. Po enem letu (52. teden) je 89% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, pokazalo odziv PASI 75, v primerjavi s 63% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za prejetje placeba (prenehanje zdravljenja) ( $p < 0,001$ ). Po 18 mesecih (76. teden) je imelo 84% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75, v primerjavi z 19% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za prejetje placeba (prenehanje zdravljenja). V tretjem letu (148. teden), je imelo 82% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75. V petem letu (244. teden) je imelo 80% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75.

85% bolnikov, ki so bili po prvotnem prejemanju ustekinumaba naključno uvrščeni v skupino za prejetje placeba, po  $\geq 50\%$  upadu izboljšanja indeksa PASI pa so jim ponovno uvedli prvotno shemo zdravljenja z ustekinumabom, je v 12 tednih po ponovni uvedbi zdravljenja doseglo odziv PASI 75.

V 1. študiji psoriaze so v 2. in 12. tednu dokazali bistveno izboljšanje DLQI glede na začetek študije v vseh terapevtskih skupinah z ustekinumabom v primerjavi s placebom. Izboljšanje je bilo dokazano tudi v 28. tednu. Podobna statistično značilna izboljšanja so dokazali v 2. študiji psoriaze v 4. in 12. tednu, trajala pa so tudi v 24. tednu. V 1. študiji psoriaze so bila tudi izboljšanja psoriaze na nohtih (indeks jakosti psoriaze na nohtih - Nail Psoriasis Severity Index), skupni oceni telesnega in duševnega stanja z vprašalnikom SF-36 in vizualni analogni lestvici (Visual Analogue Scale - VAS) statistično značilna v obeh terapevtskih skupinah z ustekinumabom v primerjavi s placebom. V 2. študiji psoriaze sta bila tudi rezultata Bolnišnične lestvice tesnobe in depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) in vprašalnika o delovnih omejitvah (WLQ - Work Limitations Questionnaire) v obeh terapevtskih skupinah z ustekinumabom bistveno izboljšana v primerjavi s placebom.

**Psoriatični artritis (PsA) (odrasli bolniki)**

Dokazano je, da ustekinumab izboljšuje znake in simptome, telesno zmogljivost in z zdravjem povezano kakovost življenja ter upočasni napredovanje perifernih sprememb sklepov pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA.

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri 927 bolnikih z aktivnim PsA ( $\geq 5$  oteklih sklepov in  $\geq 5$  občutljivih sklepov) v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah, ki so prejeli tudi nesteroidna protivnetna (NSAID) ali protirevmatična (DMARD) zdravila.

Bolniki v teh preskušanjih so imeli PsA diagnosticiran že najmanj 6 mesecev. Vključeni so bili bolniki z vsemi podtipi PsA, vključno poliartrikularnim artritisom brez revmatoidnih vozličev (39%), spondilitisom s perifernim artritisom (28%), asimetričnim perifernim artritisom (21%), distalnimi interfalangealnimi zapleti (12%) in artritisom mutilansom (0,5%). Več kot 70% in 40% bolnikov v obeh študijah je imelo entezitis oziroma daktilitis na začetku zdravljenja. Bolnike so randomizirali na subkutano prejetje ustekinumaba v odmerkih po 45 mg, 90 mg ali placebo v tednu 0 in 4 in nato na vsakih 12 tednov. Približno 50% bolnikov je zdravljenje nadaljevalo s stalnimi odmerki MTX ( $\leq 25$  mg/teden).

Približno 80% bolnikov iz 1. študije PsA (PSUMMIT 1) in 86% bolnikov iz 2. študije PsA (PSUMMIT 2) je bilo že zdravljenih z DMARDs. V 1. študiji predhodno zdravljenje z zaviralcem tumorske nekroze (TNF-anti-tumour necrosis factor)  $\alpha$  ni bilo dovoljeno. V 2. študiji je bila večina (58%,  $n = 180$ ) bolnikov že zdravljenih z enim ali več zaviralci TNF $\alpha$ , 70% teh bolnikov je zdravljenje zaradi pomankanja učinkovitosti ali intolerance prekinilo.

#### Znaki in simptomi

Po 24 tednih zdravljenja je bil ustekinumab po kriterijih aktivnosti bolezni bistveno učinkovitejši kot placebo. Primarni končni rezultat je bil delež bolnikov, ki so po 24. tednih dosegli odziv 20 po merilih Ameriškega revmatološkega združenja (ACR - American College of Rheumatology criteria). Ključni izsledki o učinkovitosti so prikazani v Preglednici 5 spodaj.

**Preglednica 5: Število bolnikov, ki so v 1. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT I) in v 2. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT II) po 24 tednih dosegli klinični odziv**

|                                                         | 1. študija psoriatičnega artritisa |                       |                        | 2. študija psoriatičnega artritisa |                       |                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                         | PBO                                | 45 mg                 | 90 mg                  | PBO                                | 45 mg                 | 90 mg                 |
| <b>Število randomiziranih bolnikov</b>                  | <b>206</b>                         | <b>205</b>            | <b>204</b>             | <b>104</b>                         | <b>103</b>            | <b>105</b>            |
| odziv ACR 20 N (%)                                      | 47 (23%)                           | 87 (42%) <sup>a</sup> | 101 (50%) <sup>a</sup> | 21 (20%)                           | 45 (44%) <sup>a</sup> | 46 (44%) <sup>a</sup> |
| odziv ACR 50 N (%)                                      | 18 (9%)                            | 51 (25%) <sup>a</sup> | 57 (28%) <sup>a</sup>  | 7 (7%)                             | 18 (17%) <sup>b</sup> | 24 (23%) <sup>a</sup> |
| odziv ACR 70 N (%)                                      | 5 (2%)                             | 25 (12%) <sup>a</sup> | 29 (14%) <sup>a</sup>  | 3 (3%)                             | 7 (7%) <sup>c</sup>   | 9 (9%) <sup>c</sup>   |
| Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA <sup>d</sup>          | 146                                | 145                   | 149                    | 80                                 | 80                    | 81                    |
| odziv PASI 75 N (%)                                     | 16 (11%)                           | 83 (57%) <sup>a</sup> | 93 (62%) <sup>a</sup>  | 4 (5%)                             | 41 (51%) <sup>a</sup> | 45 (56%) <sup>a</sup> |
| odziv PASI 90 N (%)                                     | 4 (3%)                             | 60 (41%) <sup>a</sup> | 65 (44%) <sup>a</sup>  | 3 (4%)                             | 24 (30%) <sup>a</sup> | 36 (44%) <sup>a</sup> |
| sestavljen odziv PASI 75 in ACR 20 N (%)                | 8 (5%)                             | 40 (28%) <sup>a</sup> | 62 (42%) <sup>a</sup>  | 2 (3%)                             | 24 (30%) <sup>a</sup> | 31 (38%) <sup>a</sup> |
| <b>Število bolnikov z maso <math>\leq 100</math> kg</b> | <b>154</b>                         | <b>153</b>            | <b>154</b>             | <b>74</b>                          | <b>74</b>             | <b>73</b>             |
| odziv ACR 20 N (%)                                      | 39 (25%)                           | 67 (44%)              | 78 (51%)               | 17 (23%)                           | 32 (43%)              | 34 (47%)              |
| Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA <sup>d</sup>          | 105                                | 105                   | 111                    | 54                                 | 58                    | 57                    |
| odziv PASI 75 N (%)                                     | 14 (13%)                           | 64 (61%)              | 73 (66%)               | 4 (7%)                             | 31 (53%)              | 32 (56%)              |

|                                                                 |            |             |          |            |             |             |
|-----------------------------------------------------------------|------------|-------------|----------|------------|-------------|-------------|
| <b>Število bolnikov z maso &gt; 100 kg</b>                      | 52         | 52          | 50       | 30         | 29          | 31          |
| odziv ACR 20 N (%)                                              | 8<br>(15%) | 20<br>(38%) | 23 (46%) | 4<br>(13%) | 13<br>(45%) | 12<br>(39%) |
| <i>Število bolnikov z <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i> | 41         | 40          | 38       | 26         | 22          | 24          |
| odziv PASI 75 N (%)                                             | 2 (5%)     | 19<br>(48%) | 20 (53%) | 0          | 10<br>(45%) | 13<br>(54%) |

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> Število bolnikov z  $\geq 3\%$  BSA (Body Surface Area; ocena prizadete telesne površine) na začetku zdravljenja

Odzivi ACR 20, 50 in 70 so se izboljševali ali se ohranili do 52. tedna (1. in 2. študija PsA) in do 100. tedna (1. študija PsA). V 1. študiji PsA je v 100. tednu odziv ACR 20 doseglo 57% bolnikov, ki so prejeli 45 mg in 64% bolnikov, ki so prejeli 90 mg. V 2. študiji PsA je v 52. tednu odziv ACR 20 doseglo 47% bolnikov, ki so prejeli 45 mg in 48% bolnikov, ki so prejeli 90 mg.

Tudi delež bolnikov, ki so dosegli odziv po modificiranih merilih odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa (PsARC - Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria), je bil po 24 tednih značilno večji v skupini, ki je prejela ustekinumab v primerjavi s placebom. Odzivi PsARC so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Večjemu deležu bolnikov s spondilitisom s perifernim artritisom je zdravljenje z ustekinumabom izboljšalo oceno po Bathovem indeksu aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za 50% in 70% v primerjavi s placebom po 24 tednih.

Odzivi v skupinah bolnikov, ki so prejemale ustekinumab so bili podobni odzivu pri bolnikih, ki so/niso prejeli MTX sočasno in so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Bolniki, ki so že bili zdravljeni z zaviralci TNF $\alpha$  in so prejeli ustekinumab so po 24 tednih zdravljenja dosegli večji odziv v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (odziv ACR 20 v 24. tednu za 45 mg in 90 mg je bil 37% in 34%, v primerjavi s 15% pri placebo, p < 0,05). Odzivi so se ohranili do 52. tedna.

Pri bolnikih z entezitisom in/ali daktilitisom na začetku zdravljenja z ustekinumabom so v 1. študiji PsA po 24 tednih zdravljenja opazili pomembno izboljšanje ocene entezitisa in daktilitisa v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Tudi v 2. študiji PsA so v skupini, ki je prejela 90 mg ustekinumaba, po 24 tednih zdravljenja opazili pomembno izboljšanje ocene entezitisa (razlika ni bila statistično značilna) in boljšo oceno daktilitisa v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Izboljšanje ocene entezitisa in daktilitisa se je ohranilo do 52. in do 100. tedna.

#### *Radiografski odziv*

Strukturne spremembe dlani in stopal so bile izražene kot spremembe celokupne ocene po metodi Heijde-Sharp (rezultat vdH-S), modificirane za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov dlani v primerjavi z začetno vrednostjo. Izvedena je bila vnaprej določena analiza, sestavljena iz podatkov 927 bolnikov iz 1. in 2. študije PsA. Uporaba ustekinumaba statistično značilno zmanjša hitrost napredovanja strukturnih sprememb v primerjavi s placebom v 24. tednu, merjeno s spremembo celokupne vrednosti modificiranega rezultata vdH-S (v skupini s placebom je znašala povprečna vrednost  $\pm$  SD 0,97  $\pm$  3,85, v primerjavi z 0,40  $\pm$  2,11 in 0,39  $\pm$  2,40 za skupini, ki sta prejeli 45 mg (p < 0,05) oziroma 90 mg (p < 0,001) ustekinumaba). Ta učinek se je pokazal v 1. študiji PsA. Ohranil se je do 52. tedna (sestavljena analiza) in do 100. tedna (1. PsA študija), ne glede na sočasno uporabo z MTX.

#### *Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja*

Telesna zmogljivost se je po oceni vprašalnika o oceni zdravstvenega stanja (HAQ-DI-Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) pomembno izboljšala po 24 tednih zdravljenja z ustekinumabom. Delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno,  $\geq 0,3$  izboljšanje izhodiščne ocene HAQ-DI, je bil značilno večji v skupini, ki je prejela ustekinumab v primerjavi s placebom. Izboljšanje od izhodiščne ocene HAQ-DI se je ohranilo do 52. in do 100. tedna.

V skupini, ki je prejela ustekinumab, je bila po 24 tednih zdravljenja pomembno izboljšana tudi ocena dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index – DLQI), ki se je ohranila do 52. in do 100. tedna. V 2. študiji PsA so v skupini, ki je 24 tednov prejela ustekinumab, dokazali značilno izboljšanje funkcijske ocene zdravljenja kronične bolezni - utrujenosti (FACIT-F-Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Tudi delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno izboljšanje utrujenosti (4 točke po FACIT-F), je bil pomembno večji v skupini z ustekinumabom. Izboljšanje v FACIT-F se je ohranilo do 52. tedna.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z juvenilnim idiopatskim artritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična psoriaza s plaki*

Ustekinumab je dokazano izboljšal znake in simptome ter z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatričnih bolnikih s psoriaro s plaki, starih 6 let in več.

#### *Mladostniki (stari 12-17 let)*

Učinkovitost ustekinumaba so preučevali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji faze 3 (CADMUS) pri 110 pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki, starih 12 do 17 let. Bolnike so randomizirali v skupino, ki je prejela placebo (n = 37), v skupino, ki je prejela priporočeni odmerek ustekinumaba (glejte poglavje 4.2; n = 36) ali v skupino, ki je prejela polovico priporočenega odmerka ustekinumaba (n = 37). Bolniki so zdravilo prejeli subkutano v tednu 0 in 4 ter nato vsakih 12 tednov. V 12. tednu so bolniki, ki so prejeli placebo prešli na zdravljenje z ustekinumabom.

Bolniki, ki so imeli PASI  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  in BSA najmanj 10% ter so bili kandidati za sistemsko terapijo ali fototerapijo, so bili primerni za vključitev v študijo. Približno 60% bolnikov se je že zdravilo s konvencionalno sistemsko terapijo ali fototerapijo. Z biološkimi zdravili pa se je že zdravilo približno 11% bolnikov.

Primarni cilj je bil delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1). Sekundarni cilj v 12. tednu je vključeval PASI 75, PASI 90, spremembo od izhodiščne vrednosti dermatološkega indeksa kakovosti življenja pri otrocih (CDLQI - Children's Dermatology Life Quality Index), spremembo od začetne vrednosti v celokupni pediatrični lestvici kakovosti življenja (PedsQL. Paediatric Quality of Life Inventory) v 12. tednu. V 12. tednu so pri preiskovancih, zdravljenih z ustekinumabom ugotovili večje izboljšanje psoriarze in z zdravjem povezane kakovosti življenja v primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli placebo (Preglednica 6).

Po prvem prejemu študijskega zdravila so pri vseh bolnikih spremljali učinkovitost zdravljenja do 52. tedna. Delež bolnikov z oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1) in delež bolnikov, ki so dosegli PASI 75 je v prvem obisku po začetku zdravljenja (4. teden) pokazal razliko med skupino, ki je prejela ustekinumab in skupino, ki je prejela placebo, največjo razliko pa v 12. tednu. Izboljšanje ocene PGA, PASI, CDLQI in PedsQL se je ohranilo do 52. tedna (Preglednica 6).

#### **Preglednica 6: Povzetek primarnih in sekundarnih ciljev v 12. in 52. tednu**

| <b>Študija pediatrične psoriarze (CADMUS) (12-17 let)</b> |                  |                                  |                                  |
|-----------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                           | <b>12. teden</b> |                                  | <b>52. teden</b>                 |
|                                                           | placebo          | priporočeni odmerek ustekinumaba | priporočeni odmerek ustekinumaba |
|                                                           | N (%)            | N (%)                            | N (%)                            |
| Randomizirani bolniki                                     | 37               | 36                               | 35                               |
| <b>PGA</b>                                                |                  |                                  |                                  |
| PGA čisto (0) ali minimalno (1)                           | 2 (5,4%)         | 25 (69,4%) <sup>a</sup>          | 20 (57,1%)                       |

|                                      |              |                           |              |
|--------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| PGA čisto (0)                        | 1 (2,7%)     | 17 (47,2%) <sup>a</sup>   | 13 (37,1%)   |
| <b>PASI</b>                          |              |                           |              |
| Odziv PASI 75                        | 4 (10,8%)    | 29 (80,6%) <sup>a</sup>   | 28 (80,0%)   |
| Odziv PASI 90                        | 2 (5,4%)     | 22 (61,1%) <sup>a</sup>   | 23 (65,7%)   |
| Odziv PASI 100                       | 1 (2,7%)     | 14 (38,9%) <sup>a</sup>   | 13 (37,1%)   |
| <b>CDLQI</b>                         |              |                           |              |
| CDLQI 0 ali 1 <sup>b</sup>           | 6 (16,2%)    | 18 (50,0%) <sup>c</sup>   | 20 (57,1%)   |
| <b>PedsQL</b>                        |              |                           |              |
| Sprememba od začetne vrednosti       | 3,35 (10,04) | 8,03 (10,44) <sup>e</sup> | 7,26 (10,92) |
| Povprečna vrednost (SD) <sup>d</sup> |              |                           |              |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup> CDLQI: CDLQI je dermatološki pripomoček za oceno učinka težav s kožo na z zdravjem povezane kakovosti življenja pri pediatrični populaciji. CDLQI 0 ali 1 kaže, da ni vpliva na otrokovo kakovost življenja.

<sup>c</sup>  $p = 0,002$

<sup>d</sup> PedsQL: PedsQL je splošno merilo za z zdravjem povezano kakovost življenja pri otrocih in mladostnikih.

<sup>e</sup>  $p = 0,028$

Do 12. tedna zdravljenja, nadzorovanega s placebom je bila učinkovitost primarnih ciljev pri skupini, ki je prejela priporočen odmerek in pri skupini, ki je prejela polovico priporočenega odmerka v splošnem primerljiva (69,4% oziroma 67,6%). Viden pa je bil odziv na odmerke pri višjih kriterijih učinkovitosti (kot so PGA čisto (0), PASI 90). Po 12. tednu je bila učinkovitost v splošnem večja in se je bolje ohranjala v skupini s priporočenim odmerkom kot v skupini, ki je prejela polovico priporočenega odmerka. Pri tej skupini so proti koncu vsakega 12-tedenskega intervala odmerjanja pogosteje opazili zmerno izgubo učinkovitosti. Varnostna profila priporočenega odmerka in polovice priporočenega odmerka sta bila primerljiva.

#### Otroci (6-11 let)

Učinkovitost ustekinumaba so preučevali pri 44 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 11 let z zmerno do hudo psorizom s plaki, v odprti, multicentrični študiji faze 3 z eno skupino bolnikov (CADMUS Jr). Bolniki so subkutano prejeli priporočen odmerek ustekinumaba (glejte poglavje 4.2;  $n = 44$ ) v tednu 0 in 4 ter nato na vsakih 12 tednov.

Bolniki, ki so imeli PASI  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  in BSA najmanj 10% ter so bili kandidati za sistemsko terapijo ali fototerapijo, so bili primerni za vključitev v študijo. Približno 43% bolnikov se je že zdravilo s konvencionalno sistemsko terapijo ali fototerapijo. Z biološkimi zdravili se je že zdravilo približno 5% bolnikov.

Primarni cilj je bil delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1). Sekundarni cilji so vključevali PASI 75, PASI 90 in spremembo od izhodiščne vrednosti dermatološkega indeksa kakovosti življenja pri otrocih (CDLQI - Children's Dermatology Life Quality Index) v 12. tednu. V 12. tednu so pri preiskovancih, zdravljenih z ustekinumabom ugotovili klinično pomembnejše izboljšanje psoriaze in izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja (Preglednica 7).

Po prvem prejemu študijskega zdravila so pri vseh bolnikih spremljali učinkovitost zdravljenja do 52. tedna. Delež bolnikov z oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1) v 12. tednu je bil 77,3%.

Učinkovitost (definirano z oceno PGA 0 ali 1) so opazili že pri prvem obisku po začetku zdravljenja (4. teden) in delež bolnikov, ki so dosegli oceno PGA 0 ali 1, se je povečeval do 16. tedna in nato ostal relativno stabilen do 52. tedna. Izboljšanje v PGA, PASI in CDLQI se je ohranilo do 52. tedna (Preglednica 7).

#### Preglednica 7: Povzetek primarnih in sekundarnih ciljev v 12. in 52. tednu

| Študija pediatrične psoriaze (CADMUS Jr.) (6-11 let) |                                 |                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                      | 12. teden                       | 52. teden                       |
|                                                      | priporočen odmerek ustekinumaba | priporočen odmerek ustekinumaba |

|                                  | N (%)      | N (%)      |
|----------------------------------|------------|------------|
| Vključeni bolniki                | 44         | 41         |
| <b>PGA</b>                       |            |            |
| PGA čisto (0) ali minimalno (1)  | 34 (77,3%) | 31 (75,6%) |
| PGA čisto (0)                    | 17 (38,6%) | 23 (56,1%) |
| <b>PASI</b>                      |            |            |
| odziv PASI 75                    | 37 (84,1%) | 36 (87,8%) |
| odziv PASI 90                    | 28 (63,6%) | 29 (70,7%) |
| odziv PASI 100                   | 15 (34,1%) | 22 (53,7%) |
| <b>CDLQI<sup>a</sup></b>         |            |            |
| Bolniki s CDLQI > 1 ob izhodišču | (N=39)     | (N=36)     |
| CDLQI 0 ali 1                    | 24 (61,5%) | 21 (58,3%) |

<sup>a</sup> CDLQI: CDLQI je dermatološki pripomoček za oceno učinka težav s kožo na z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatrični populaciji. CDLQI 0 ali 1 kažeta, da ni vpliva na otrokovo kakovost življenja.

### Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI]  $\geq 220$  in  $\leq 450$ ). Klinični razvojni program je bil sestavljen iz dveh 8-tedenskih študij intravenske indukcije zdravljenja (UNITI-1 in UNITI-2), ki jima je sledila 44-tedenska randomizirana študija odtegnitve zdravljenja in vzdrževanja odgovora pri subkutanem odmerjanju (IM-UNITI), kar skupaj predstavlja 52 tednov zdravljenja.

V študiji indukcije UNITI-1 in UNITI-2 so vključili 1409 bolnikov (UNITI-1  $n = 769$ ; UNITI-2  $n = 640$ ). Primarni cilj obeh študij indukcije je bil delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 6 tednih (klinični odziv je definiran kot zmanjšanje indeksa CDAI za  $\geq 100$  točk). V obeh študijah so podatke o učinkovitosti zbirali in analizirali v 8. tednu. Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev, aminosalicilatov in antibiotikov in 75% bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani in so v tednu 0 prejeli enkratni intravenski odmerek približno 6 mg/kg ustekinumaba glede na telesno maso (glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila Eksunbi 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje), fiksni odmerek 130 mg ustekinumaba ali placebo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  ni bilo uspešno ali pa ga niso prenašali. Pri približno 48% bolnikov je bilo neuspešno 1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  in pri 52% 2 ali 3 predhodna zdravljenja z zaviralci TNF $\alpha$ . Pri 29,1% bolnikov v tej študiji je bil začetni odziv na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  nezadosten (primarno neodzivni bolniki), 69,4% bolnikov se je sprva odzvalo, a so odziv izgubili (sekundarno neodzivni bolniki), 36,4% bolnikov pa zdravljenja ni prenašalo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-2 je bilo neuspešno najmanj eno zdravljenje s konvencionalnim zdravilom (vključno s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) in se še niso zdravili z zaviralci TNF $\alpha$  (68,6%) ali pa so se zdravili z zaviralci TNF $\alpha$  in se na zdravljenje niso odzvali (31,4%).

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 8). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočen intravenski indukcijski odmerek.

**Preglednica 8: Indukcija kliničnega odziva in klinične remisije v študijah UNITI-1 in UNITI-2**

|                                        | UNITI-1*           |                                                   | UNITI-2**          |                                                   |
|----------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
|                                        | placebo<br>n = 247 | Priporočeni<br>odmerek<br>ustekinumaba<br>n = 249 | Placebo<br>N = 209 | Priporočeni<br>odmerek<br>ustekinumaba<br>n = 209 |
| Klinična remisija,<br>8. teden         | 18 (7,3%)          | 52 (20,9%) <sup>a</sup>                           | 41 (19,6%)         | 84 (40,2%) <sup>a</sup>                           |
| Klinični odziv (100 točk),<br>6. teden | 53 (21,5%)         | 84 (33,7%) <sup>b</sup>                           | 60 (28,7%)         | 116 (55,5%) <sup>a</sup>                          |
| Klinični odziv<br>(100 točk), 8. teden | 50 (20,2%)         | 94 (37,8%) <sup>a</sup>                           | 67 (32,1%)         | 121 (57,9%) <sup>a</sup>                          |
| Klinični odziv (70 točk),<br>3. teden  | 67 (27,1%)         | 101 (40,6%) <sup>b</sup>                          | 66 (31,6%)         | 106 (50,7%) <sup>a</sup>                          |
| Klinični odziv (70 točk),<br>6. teden  | 75 (30,4%)         | 109 (43,8%) <sup>b</sup>                          | 81 (38,8%)         | 135 (64,6%) <sup>a</sup>                          |

Klinična remisija je bila definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

Klinični odziv (70 točk) je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 70 točk.

\* Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$ .

\*\* Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje s konvencionalnim zdravilom.

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

V študijo, ki je ocenjevala vzdrževalno obdobje zdravljenja (IM-UNITI), je bilo vključenih 388 bolnikov, ki so v študijah UNITI-1 in UNITI-2 dosegli klinični odziv na ustekinumab (izboljšanje indeksa CDAI za vsaj 100 točk) po 8 tednih. Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte poglavje 4.2).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so vzdrževali klinično remisijo in odziv na zdravljenje, statistično značilno večji v skupinah, ki sta prejeli ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 9).

**Preglednica 9: Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od indukcijskega odmerka)**

|                                                 | placebo*<br>n = 131 <sup>†</sup> | 90 mg<br>ustekinumaba<br>na 8 tednov<br>n = 128 <sup>†</sup> | 90 mg<br>ustekinumaba<br>na 12 tednov<br>n = 129 <sup>†</sup> |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Klinična remisija                               | 36%                              | 53% <sup>a</sup>                                             | 49% <sup>b</sup>                                              |
| Klinični odziv                                  | 44%                              | 59% <sup>b</sup>                                             | 58% <sup>b</sup>                                              |
| Klinična remisija brez kortikosteroidov         | 30%                              | 47% <sup>a</sup>                                             | 43% <sup>c</sup>                                              |
| Klinična remisija pri bolnikih:                 |                                  |                                                              |                                                               |
| v remisiji ob začetku vzdrževalnega zdravljenja | 46% (36/79)                      | 67% (52/78) <sup>a</sup>                                     | 56% (44/78)                                                   |
| ki so vstopili iz študije CRD3002 <sup>‡</sup>  | 44% (31/70)                      | 63% (45/72) <sup>c</sup>                                     | 57% (41/72)                                                   |
| ki se še niso zdravili z zaviralci TNF $\alpha$ | 49% (25/51)                      | 65% (34/52) <sup>c</sup>                                     | 57% (30/53)                                                   |
| ki so vstopili iz študije CRD3001 <sup>§</sup>  | 26% (16/61)                      | 41% (23/56)                                                  | 39% (22/57)                                                   |

Klinična remisija je definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

\* V skupini, ki je prejela placebo so bili bolniki, ki so dosegli klinični odziv na ustekinumab in so bili randomizirani, da ob začetku vzdrževalnega obdobja prejmejo placebo.

† Bolniki, ki so ob vključitvi dosegli klinični odziv na ustekinumab v vrednosti 100 točk.

‡ Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje s konvencionalnim zdravilom, vendar so se odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$ .

§ Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  ali zdravljenja z zaviralci TNF $\alpha$  niso prenašali.

a  $p < 0,01$

b  $p < 0,05$

c nominalno statistično značilno ( $p < 0,05$ )

V študiji IM-UNITI pri odmerjanju ustekinumaba na 12 tednov 29 od 129 bolnikov ni vzdrževalo odziva in so lahko prešli na odmerjanje na 8 tednov. Izguba odziva je bila definirana kot vrednost indeksa CDAI  $\geq 220$  točk in izboljšanje indeksa CDAI za  $\geq 100$  točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4% teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

Bolnike, ki po 8 tednih indukcije v študijah UNITI-1 in UNITI-2 niso dosegli kliničnega odziva (476 bolnikov), so vključili v ne-randomizirani del vzdrževalne študije (IM-UNITI) in so prejeli 90 mg ustekinumaba subkutano. Po 8 tednih je 50,5% doseglo klinični odziv in nadaljevalo z vzdrževalnim odmerjanjem na 8 tednov. Med bolniki, ki so nadaljevali z vzdrževalnim odmerjanjem, jih je večina vzdrževala odziv na zdravljenje (68,1%) oz. so dosegli remisijo (50,2%) v 44. tednu. Deleži so bili podobni kot pri bolnikih, ki so se odzvali na indukcijski odmerek ustekinumaba.

Med 131 bolniki, ki so se odzvali na indukcijo z ustekinumabom in so bili na začetki vzdrževalne študije randomizirani v skupino, ki je prejela placebo, jih je 51 izgubilo odziv na zdravljenje in so prešli na subkutano odmerjanje 90 mg ustekinumaba na 8 tednov. Pri večini bolnikov se je to zgodilo v obdobju 24 tednov po indukcijski infuziji ustekinumaba. Med temi 51 bolniki jih je 16 tednov po prejemu prvega subkutanega odmerka ustekinumaba 70,6% doseglo klinični odziv in 39,2% klinično remisijo.

V zdravljenje v okviru podaljšane študije so bili vključeni bolniki, ki so zaključili 44 tedensko zdravljenje v študiji IM-UNITI. Med 567 bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo in prejeli zdravljenje z ustekinumabom, jih je večina vzdrževala klinično remisijo in odziv na zdravljenje do 252. tedna, kar velja za bolnike z neuspešnim zdravljenjem z zaviralci TNF in za bolnike z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili.

V tej podaljšani študiji s trajanjem zdravljenja do 5 let pri bolnikih s Crohnovo boleznijo niso ugotovili nobenih novih tveganj glede varnosti.

### *Endoskopija*

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, t.j. skupna ocena 5 ileo-kolčnih segmentov glede prisotnosti/velikosti razjed; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo razjede; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo druge lezije in prisotnosti/vrste zoženja/strikture. V 8. tednu po enkratnem infuzijskem indukcijskem odmerku je bila sprememba indeksa SES-CD večja v skupini, ki je prejela ustekinumab ( $n = 155$ , povprečna sprememba = -2,8) kot v skupini, ki je prejela placebo ( $n = 97$ , povprečna sprememba = -0,7,  $p = 0,012$ ).

### *Bolezen s fistulami*

V podskupini bolnikov s fistulami z izcedkom ob izhodišču (8,8%;  $n = 26$ ), je 12/15 (80%) bolnikov, zdravljenih z ustekinumabom, doseglo klinični odziv v obdobju 44 tednov (opredeljen kot  $\geq 50\%$  zmanjšanje od izhodišča študije indukcijskega zdravljenja v številu fistul z izcedkom) v primerjavi s 5/11 (45,5%) bolnikov, izpostavljenih placebo.

### *Z zdravjem povezana kakovost življenja*

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) in SF-36 (Short Form-36). Pri bolnikih,

zdravljenih z ustekinumabom, je bilo v študijah UNITI-1 in UNITI-2 po 8 tednih statistično značilno večje in klinično pomembno izboljšanje po vprašalniku IBDQ in SF-36 povzetek ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score); ter SF-36 povzetek ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) v študiji UNITI-2, v primerjavi s placebom. Ta izboljšanja ocen so bila v 44 tednih v študiji IM-UNITI v splošnem bolj vzdrževana pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Izboljšanje v z zdravjem povezani kakovosti življenja se je med nadaljevanjem v glavnem ohranilo do 252. tedna.

#### Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (z oceno Mayo od 6 do 12 in endoskopsko podoceno  $\geq 2$ ). Klinični razvojni program je obsegal eno študijo intravenskega indukcijskega zdravljenja (z nazivom UNIFI-I) s trajanjem zdravljenja do 16 tednov. Tej študiji je sledila 44-tedenska randomizirana študija subkutanega vzdrževalnega zdravljenja in odtegnitve zdravljenja (z nazivom UNIFI-M), kar skupaj predstavlja najmanj 52 tednov zdravljenja.

Prikazani rezultati za oceno učinkovitosti iz študij UNIFI-I in UNIFI-M temeljijo na ocenah centralnega pregleda izvidov endoskopij.

V študijo UNIFI-I je bilo vključenih 961 bolnikov. Primarni cilj opazovanja v študiji indukcijskega zdravljenja je bil delež preiskovancev v klinični remisiji po 8 tednih. Bolniki so bili randomizirani na enkratno intravensko odmerjanje bodisi priporočenega odmerka, prirejenega na približno 6 mg/kg (glejte Preglednico 1 v poglavju 4.2), fiksne odmerka 130 mg ustekinumaba ali placeba v tednu 0.

Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev in aminosalicilatov in 90% bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. Vključeni bolniki so morali imeti anamnezo neuspešnega zdravljenja s konvencionalnim zdravilom (s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) ali neuspešnega zdravljenja z najmanj enim biološkim zdravilom (z zaviralcem TNF $\alpha$  in/ali vedolizumabom). Pri 49% bolnikov je bilo neuspešno predhodno zdravljenje s konvencionalnim zdravilom, ne pa zdravljenje z biološkim zdravilom (med temi bolniki jih 94% predhodno ni prejelo biološkega zdravila). Pri 51% bolnikov je bilo neuspešno predhodno zdravljenje z biološkim zdravilom ali pa ga niso prenašali. Pri približno 50% bolnikov je bilo neuspešno najmanj eno predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF $\alpha$  (med njimi je bilo 48% bolnikov primarno neodzivnih na zdravljenje), pri 17% pa je bilo neuspešno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF $\alpha$  in vedolizumabom.

V študiji UNIFI-I je bil v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov po 8 tednih v klinični remisiji v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 10). Že po 2 tednih, torej pri prvem rednem študijskem obisku, in nato pri vseh obiskih je bil delež bolnikov, ki niso imeli krvavitve iz danke ali so dosegli normalno frekvenco odvajanja blata, večji v skupini z ustekinumabom kot v skupini bolnikov s placebom. Glede parcialne ocene Mayo in simptomatske remisije so statistično značilne razlike med skupino, ki je prejela ustekinumab in skupino, ki je prejela placebo, opazili že po 2 tednih.

Pri določenih ciljih opazovanja je bila učinkovitost zdravljenja večja v skupini s prirejenim odmerjanjem (6 mg/kg) kot v skupini z odmerkom 130 mg, zato je za intravenski indukcijski odmerek priporočeno prirejeno odmerjanje.

**Preglednica 10: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študij UNIFI-I (po 8 tednih)**

|                    | <b>Placebo<br/>N = 319</b> | <b>Priporočeni<br/>odmerek<br/>ustekinumaba<sup>‡</sup><br/>N = 322</b> |
|--------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Klinična remisija* | 5%                         | 16% <sup>a</sup>                                                        |

|                                                                                                                   |              |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila | 9% (15/158)  | 19% (29/156) <sup>c</sup>  |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom <sup>‡</sup>                                         | 1% (2/161)   | 13% (21/166) <sup>b</sup>  |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom                                          | 0% (0/47)    | 10% (6/58) <sup>a</sup>    |
| Klinični odziv <sup>§</sup>                                                                                       | 31%          | 62% <sup>a</sup>           |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila | 35% (56/158) | 67% (104/156) <sup>b</sup> |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom <sup>‡</sup>                                         | 27% (44/161) | 57% (95/166) <sup>b</sup>  |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom                                          | 28% (13/47)  | 52% (30/58) <sup>c</sup>   |
| Zacelitev sluznice <sup>†</sup>                                                                                   | 14%          | 27% <sup>a</sup>           |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila | 21% (33/158) | 33% (52/156) <sup>c</sup>  |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom                                                      | 7% (11/161)  | 21% (35/166) <sup>b</sup>  |
| Simptomatska remisija <sup>‡</sup>                                                                                | 23%          | 45% <sup>b</sup>           |
| Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice <sup>‡</sup>                                              | 8%           | 21% <sup>b</sup>           |

<sup>‡</sup> infuzijski odmerek ustekinumaba v skladu z režimom odmerjanja glede na telesno maso, opisanem v Preglednici 1

\* Klinična remisija je definirana kot ocena Mayo  $\leq 2$ , pri čemer nobena od podocen ni  $> 1$ .

§ Klinični odziv je definiran kot znižanje ocene Mayo od izhodiščne vrednosti za  $\geq 30\%$  in za  $\geq 3$  točke skupaj z znižanjem podocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za  $\geq 1$  ali podocena krvavitve iz danke 0 ali 1.

<sup>‡</sup> zaviralec TNF $\alpha$  in/ali vedolizumab

<sup>†</sup> Zacelitev sluznice je definirana kot endoskopska podocena Mayo 0 ali 1.

<sup>‡</sup> Simptomatska remisija je definirana kot podocena frekvence odvajanja blata Mayo 0 ali 1 in podocena krvavitve iz danke 0.

<sup>‡</sup> Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice je definirana kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup> nominalno statistično značilno ( $p < 0,001$ )

<sup>c</sup> nominalno statistično značilno ( $p < 0,05$ )

V študiji UNIFI-M so ocenjevali 523 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po enkratnem intravenskem odmerjanju ustekinumaba v študiji UNIFI-I. Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte poglavje 4.2 v SmPC zdravila Eksunbi raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji, v obeh skupinah, ki sta prejeli ustekinumab statistično značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo (glejte Preglednico 11).

**Preglednica 11: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študij UNIFI-M (po 44 tednih; 52 tednov po začetnem indukcijskem odmerku)**

|                                                                                                                   | Placebo*<br>N = 175 | 90 mg<br>ustekinumaba<br>na 8 tednov<br>N = 176 | 90 mg<br>ustekinumaba<br>na 12 tednov<br>N = 172 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Klinična remisija**                                                                                               | 24%                 | 44% <sup>a</sup>                                | 38% <sup>b</sup>                                 |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila | 31% (27/87)         | 48% (41/85) <sup>d</sup>                        | 49% (50/102) <sup>d</sup>                        |

|                                                                                                                     |             |                          |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom <sup>¥</sup>                                           | 17% (15/88) | 40% (36/91) <sup>c</sup> | 23% (16/70) <sup>d</sup>  |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom                                            | 15% (4/27)  | 33% (7/21) <sup>c</sup>  | 23% (5/22) <sup>c</sup>   |
| Ohranjen klinični odziv do 44. tedna <sup>§</sup>                                                                   | 45%         | 71% <sup>a</sup>         | 68% <sup>a</sup>          |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejemali biološkega zdravila | 51% (44/87) | 78% (66/85) <sup>c</sup> | 77% (78/102) <sup>c</sup> |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom <sup>¥</sup>                                           | 39% (34/88) | 65% (59/91) <sup>a</sup> | 56% (39/70) <sup>b</sup>  |
| pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom                                            | 41% (11/27) | 67% (14/21) <sup>c</sup> | 50% (11/22) <sup>c</sup>  |
| Zacelitev sluznice <sup>†</sup>                                                                                     | 29%         | 51% <sup>a</sup>         | 44% <sup>b</sup>          |
| Ohranjena klinična remisija do 44. tedna <sup>£</sup>                                                               | 38% (17/45) | 58% (22/38)              | 65% (26/40) <sup>c</sup>  |
| Klinična remisija brez kortikosteroidov <sup>€</sup>                                                                | 23%         | 42% <sup>a</sup>         | 38% <sup>b</sup>          |
| Dolgotrajna remisija <sup>‡</sup>                                                                                   | 35%         | 57% <sup>c</sup>         | 48% <sup>d</sup>          |
| Simptomatska remisija <sup>‡</sup>                                                                                  | 45%         | 68% <sup>c</sup>         | 62% <sup>d</sup>          |
| Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice <sup>‡</sup>                                                | 28%         | 48% <sup>c</sup>         | 41% <sup>d</sup>          |

\* Po odzivu na intravenski odmerek ustekinumaba.

\*\* Klinična remisija je definirana kot ocena Mayo  $\leq 2$ , pri čemer nobena od podocen ni  $> 1$ .

§ Klinični odziv je definiran kot znižanje ocene Mayo od izhodiščne vrednosti za  $\geq 30\%$  in za  $\geq 3$  točke skupaj z znižanjem podocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za  $\geq 1$  ali podocena krvavitve iz danke 0 ali 1.

¥ Zaviralec TNF $\alpha$  in/ali vedolizumab.

† Zacelitev sluznice je definirana kot endoskopska podocena Mayo 0 ali 1.

£ Ohranjena klinična remisija do 44. tedna je definirana kot bolniki, ki so v klinični remisiji do 44. tedna, izmed bolnikov, ki so bili v klinični remisiji ob izhodišču vzdrževalnega zdravljenja.

€ Klinična remisija brez kortikosteroidov je definirana kot bolniki, ki so v 44. tednu v klinični remisiji in ne prejemajo kortikosteroidov.

‡ Dolgotrajna remisija je definirana kot parcialna remisija po kriterijih Mayo pri  $\geq 80\%$  vseh študijskih obiskih pred 44. tednom in parcialna remisija po kriterijih Mayo pri zadnjem obisku (v 44. tednu).

‡ Simptomatska remisija je definirana kot podocena frekvence odvajanja blata Mayo 0 ali 1 in podocena krvavitve iz danke 0.

‡ Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice je definirana kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup> nominalno statistično značilno ( $p < 0,001$ )

<sup>d</sup> nominalno statistično značilno ( $p < 0,05$ )

<sup>e</sup> ni statistično značilno

Ugoden učinek ustekinumaba na klinični odziv, zacelitev sluznice in klinično remisijo so opazili pri indukcijskem in vzdrževalnem zdravljenju tako pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejemali biološkega zdravila, kot tudi pri tistih z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF $\alpha$ , kar vključuje bolnike, ki so primarno neodzivni na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$ . Ugoden učinek so opazili tudi pri indukcijskem zdravljenju bolnikov z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF $\alpha$  in vedolizumabom, vendar je bilo število bolnikov v tej podskupini premajhno, da bi lahko sprejeli dokončne zaključke o ugodnih učinkih v času vzdrževalnega zdravljenja pri tej skupini bolnikov.

#### *Bolniki z odzivom na indukcijsko zdravljenje z ustekinumabom v 16. tednu*

Bolniki, ki so prejeli ustekinumab in niso dosegli odziva v 8. tednu študije UNIFI-I, so v 8. tednu prejeli subkutani odmerek 90 mg ustekinumaba (36% bolnikov). Izmed teh bolnikov je 9% bolnikov, ki so bili sprva randomizirani na priporočeni indukcijski odmerek, v 16. tednu doseglo klinično remisijo, 58% pa klinični odziv.

Bolniki, ki niso dosegli kliničnega odziva na indukcijski odmerik ustekinumaba v 8. tednu študije UNIFI-I, so pa dosegli odziv v 16. tednu (157 bolnikov), so vstopili v nerandomizirani del študije UNIFI-M in nadaljevali s prejemanjem vzdrževalnega odmerjanja vsakih 8 tednov. Izmed teh bolnikov je večina (62%) ohranila odziv in 30% jih je doseglo remisijo v 44. tednu.

#### *Podaljšanje študije*

Bolniki, ki so v študiji UNIFI zaključili zdravljenje do 44. tedna, so lahko z zdravljenjem nadaljevali v podaljšanju študije. Med 400 vključenimi bolniki, ki so prejeli ustekinumab na 12 ali 8 tednov v podaljšani študiji se je simptomatska remisija v splošnem ohranila do 200. tedna pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili, ki predhodno niso prejeli biološkega zdravila, in pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom, vključno z bolniki, neodzivnimi na zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$  in vedolizumabom. Med bolniki, pri katerih je zdravljenje z ustekinumabom trajalo 4 leta in ki so bili ocenjeni z uporabo popolne ocene Mayo ob ohranitvi odziva v 200. tednu, je 74,2% (69/93) ohranilo zacelitev sluznice in 68,3% (41/60) klinično remisijo.

Analiza varnosti, ki je vključevala 457 bolnikov (1289,9 oseb-let), ki so jih spremljali do 220 tednov, je pokazala varnostni profil med 44. in 220. tednom, ki je bil primerljiv s tistim, opaženim do 44. tedna.

V tej podaljšani študiji s trajanjem zdravljenja do 4 let pri bolnikih z ulceroznim kolitisom niso ugotovili nobenih novih tveganj glede varnosti.

#### *Endoskopska normalizacija*

Endoskopska normalizacija je bila definirana kot endoskopska podocena Mayo 0 in so jo opazili že po 8 tednih v študiji UNIFI-I. V 44. tednu študije UNIFI-M jo je doseglo 24% bolnikov, ki so prejeli ustekinumab vsakih 12 tednov, in 29% tistih bolnikov, ki so prejeli ustekinumab vsakih 8 tednov, v primerjavi z 18% bolnikov iz skupine s placebom.

#### *Histološka in histološko endoskopska zacelitev sluznice*

Histološko zacelitev sluznice (ki je definirana kot prisotnost nevtrofilne infiltracije v < 5% kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva) so ocenjevali v 8. tednu študije UNIFI-I in v 44. tednu študije UNIFI-M. V 8. tednu, to je po enkratnem intravenskem indukcijskem odmerku, je histološko zacelitev dosegel statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine s priporočenim odmerjanjem (36%) v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (22%). V 44. tednu so vzdrževanje tega učinka opazili kot ohranjanje histološke zacelitve pri statistično značilno več bolnikih iz skupine z ustekinumabom vsakih 12 tednov (54%) in iz skupine z ustekinumabom vsakih 8 tednov (59%) v primerjavi s skupino s placebom (33%).

Kombiniran cilj opazovanja histološko endoskopske zacelitve sluznice, ki je bil definiran kot bolniki, pri katerih je prišlo tako do zacelitve sluznice kot histološke zacelitve, so ocenjevali v 8. tednu študije UNIFI-I in v 44. tednu študije UNIFI-M. Pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab v priporočenem odmerku, se je v 8. tednu pokazalo statistično značilno večje izboljšanje glede cilja opazovanja histološko endoskopske zacelitve sluznice v skupini z ustekinumabom (18%) v primerjavi s skupino s placebom (9%). V 44. tednu so vzdrževanje tega učinka opazili kot ohranjanje histološko endoskopske zacelitve pri statistično značilno več bolnikih iz skupine z ustekinumabom vsakih 12 tednov (39%) in iz skupine z ustekinumabom vsakih 8 tednov (46%) v primerjavi s skupino s placebom (24%).

#### *Z zdravjem povezana kakovost življenja*

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), SF-36 (Short Form-36) in EuroQoL-5D (EQ-5D).

Po 8 tednih v študiji UNIFI-I je pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, prišlo do statistično značilno večjega in klinično pomembnega izboljšanja pri celotni oceni po vprašalniku IBDQ, vprašalnikih EQ-5D in EQ-5D VAS ter SF-36 povzetka ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score) in SF-36 povzetka ocene telesnih komponent (SF-36 Physical

Component Summary Score) kot v skupini s placebom. Ta izboljšanja so se pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom v študiji UNIF-M, ohranila do 44. tedna. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z IBDQ in SF-36, se je med nadaljevanjem študije v glavnem ohranilo do 200. tedna.

Pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, je prišlo do občutnega izboljšanja delovne storilnosti z ozirom na večje zmanjšanje odsotnosti z dela in zmanjšane aktivnosti, ocenjenih z vprašalnikom WPAI-GH, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

#### *Hospitalizacije in kirurški posegi zaradi ulceroznega kolitisa*

Do 8. tedna v študiji UNIFI-I je bil delež bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, statistično značilno manjši v skupini bolnikov, ki je prejela priporočeni odmerek ustekinumaba (1,6%, 5/322) kot pri bolnikih v skupini, ki so prejeli placebo (4,4%, 14/319). Pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli ustekinumab v priporočenem odmerku, ni bil potreben kirurški poseg zaradi ulceroznega kolitisa v primerjavi z 0,6% bolnikov (2/319) v skupini, ki je prejela placebo.

Do 44. tedna v študiji UNIFI-M je bilo število bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, statistično značilno manjše v kombinirani skupini, ki je prejela ustekinumab (2,0%, 7/348) kot med bolniki v skupini, ki je prejela placebo (5,7%, 10/175). Do 44. tedna je bilo absolutno število bolnikov, ki so potrebovali kirurški poseg zaradi ulceroznega kolitisa, manjše v skupini, ki je prejela ustekinumab (0,6%, 2/348) kot v skupini, ki je prejela placebo (1,7%, 3/175).

#### Imunogenost

Med zdravljenjem z ustekinumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ustekinumabu, ki so večinoma nevtralizirajoča. Nastanek protiteles proti ustekinumabu povezujejo s povečanim očistkom in zmanjšano učinkovitostjo ustekinumaba, razen pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom, pri katerih niso opazili zmanjšane učinkovitosti. Prav tako niso opazili očitne povezave med nastankom protiteles in pojavom reakcije na mestu injiciranja.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Pri zdravih preiskovancih je bila mediana časa do doseganja največje serumske koncentracije ( $t_{max}$ ) po enkratni 90 mg subkutani injekciji zdravila 8,5 dni. Mediane vrednosti  $t_{max}$  za ustekinumab, po enkratni subkutani injekciji bodisi 45 mg ali 90 mg zdravila, pri bolnikih s psoriarzo so bile podobne kot pri zdravih preiskovancih.

Po enkratni subkutani injekciji je bila absolutna biološka uporabnost ustekinumaba pri bolnikih s psoriarzo ocenjena na 57,2%.

#### Porazdelitev

Mediana porazdelitvenega volumna v končni fazi ( $V_z$ ) po enkratni intravenski injekciji zdravila bolnikom s psoriarzo je bila od 57 do 83 ml/kg.

#### Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

#### Izločanje

Mediana sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriarzo, po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana razpolovnega časa ( $t_{1/2}$ ) ustekinumaba pri bolnikih s psoriarzo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom je znašala

približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriaze in psoriatičnega artritisa. V analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazo je znašal navidezni očistek zdravila (CL/F) 0,465 l/dan, navidezni porazdelitveni volumen (V/F) pa 15,7 l. Spol ni vplival na CL/F ustekinumaba. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala nagnjenost k večjemu očistku ustekinumaba pri bolnikih, ki so imeli pozitiven izvid preiskave na protitelesa proti ustekinumabu.

#### Linearnost odmerkov

Pri bolnikih s psoriazo je sistemska izpostavljenost ustekinumabu ( $C_{max}$  in AUC) po enkratni intravenski injekciji odmerkov od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ali po enkratni subkutani injekciji odmerkov od približno 24 mg do 240 mg naraščala približno sorazmerno z odmerkom.

#### Primerjava enkratnega in večkratnega odmerjanja

Krivulje spreminjanja serumske koncentracije ustekinumaba s časom po enkratnem ali večkratnem dajanju subkutane injekcije zdravila so bile na splošno predvidljive. Pri bolnikih s psoriazo so po dajanju začetnih subkutanih odmerkov v 0. in 4. tednu in kasnejšem prejemanju odmerkov na 12 tednov bile serumske koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene do 28. tedna. Mediana najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se je gibala od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) in od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Pri subkutani uporabi ustekinumaba na 12 tednov ni bilo opaznega povečevanja njegove serumske koncentracije s časom.

Bolniki s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so od 8. tedna po intravenskemu odmerku približno 6 mg/kg ustekinumaba prejeli 90 mg vzdrževalni odmerek ustekinumaba na 8 ali 12 tednov. Koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene pred drugim vzdrževalnim odmerkom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo se je mediana najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri 90 mg odmerku ustekinumaba gibala od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml (ob injiciranju na 8 tednov) in od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml (ob injiciranju na 12 tednov). Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom se je mediana najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri 90 mg odmerku ustekinumaba gibala od 2,69 µg/ml do 3,09 µg/ml (ob injiciranju na 8 tednov) in od 0,92 µg/ml do 1,19 µg/ml (ob injiciranju na 12 tednov). Vrednosti najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po injiciranju 90 mg ustekinumaba na 8 tednov so bile povezane z večjo stopnjo klinične remisije kot vrednosti po injiciranju 90 mg ustekinumaba na 12 tednov.

#### Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

V analizi populacijske farmakokinetike, kjer so uporabili podatke bolnikov s psoriazo, so ugotovili, da je med spremenljivkami, ki vplivajo na očistek ustekinumaba, najpomembnejša telesna masa. Mediana CL/F pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je bila za približno 55% večja kot pri tistih s telesno maso ≤ 100 kg, medtem ko je bila mediana V/F za približno 37% večja pri bolnikih s telesno maso > 100 kg kot pri tistih s telesno maso ≤ 100 kg. Mediana najnižje serumske koncentracije ustekinumaba pri bolnikih z večjo telesno maso (> 100 kg) v skupini za odmerek 90 mg je bila podobna kot pri bolnikih z manjšo telesno maso (≤ 100 kg) v skupini za prejemanje 45 mg odmerka. Podobne rezultate je pokazala potrditvena populacijska farmakokinetična analiza, kjer so uporabili podatke bolnikov s psoriatičnim artritisom.

#### Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile glede na podatke na osnovi opazovanj in rezultate analize populacijske farmakokinetike koncentracije ustekinumaba v serumu sčasoma nižje pri randomiziranih preiskovancih, pri katerih je prišlo do izgube odziva na zdravljenje, napram tistim preiskovancem, pri katerih do izgube odziva ni prišlo. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo prilagajanje odmerjanja s sheme 90 mg vsakih 12 tednov na shemo 90 mg vsakih 8 tednov povezano z zvišanjem najnižjih koncentracij ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem in s spremljajočim povečanjem učinkovitosti. Pri ulceroznem kolitisu se je pri simulacijah z modelom populacijske farmakokinetike pokazalo, da je mogoče od prilagajanja odmerjanja s sheme 90 mg vsakih 12 tednov na shemo 90 mg vsakih 8 tednov pričakovati 3-kratno zvišanje najnižjih koncentracij ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Poleg tega so na osnovi podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih z ulceroznim kolitisom potrdili povezanost med izpostavljenostjo in odzivom za najnižje koncentracije ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem in klinično remisijo ter zacelitev sluznice.

### Posebne populacije

Farmakokinetični podatki o bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter niso na voljo. Pri starejših specifične študije niso bile opravljene.

Farmakokinetika ustekinumaba je bila pri bolnikih s psoriazo in ulceroznim kolitisom azijskega in ne-azijskega porekla v glavnem primerljiva.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so na variabilnost očistka ustekinumaba vplivali telesna masa, koncentracija serumskih albuminov, spol in status protiteles proti ustekinumabu, telesna masa pa je bila glavna sospremenljivka, ki je vplivala na porazdelitveni volumen. Dodatno so pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na očistek ustekinumaba vplivali C-reaktivni protein, status neuspešnosti zdravljenja z zaviralci TNF in rasa (pripadniki azijskega v primerjavi s pripadniki ne-azijskega porekla). Vpliv teh sospremenljivk je bil znotraj  $\pm 20\%$  običajnih ali referenčnih vrednosti posameznega farmakokinetičnega parametra, zato prilagajanje odmerjanja zaradi teh sospremenljivk ni potrebno. Sočasna uporaba imunomodulatorjev ni pomembno vplivala na razpoložljivost ustekinumaba.

V analizi populacijske farmakokinetike ni bilo znakov vpliva tobaka ali alkohola na farmakokinetiko ustekinumaba.

Serumske koncentracije ustekinumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo, starih 6 do 17 let, zdravljenih s priporočenim odmerkom glede na telesno maso, so bile v splošnem primerljive s tistimi pri odrasli populaciji bolnikov s psoriazo, ki so prejeli priporočeni odmerek za odrasle. Serumske koncentracije ustekinumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo, starih 12-17 let (CADMUS), zdravljenih s polovico priporočenega odmerka glede na telesno maso, pa so bile v splošnem nižje kot pri odraslih.

### Regulacija encimov CYP450

Študija humanih hepatocitov *in vitro*, v kateri so ocenjevali učinke IL-12 ali IL-23 na regulacijo encimov CYP450, je pokazala, da IL-12 in/ali IL-23 v koncentracijah 10 ng/ml nista vplivala na aktivnost humanih encimov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ali 3A4; glejte poglavje 4.5).

Odprta študija medsebojnega delovanja z zdravili faze 1 (študija CNTO1275CRD1003) je bila izvedena za oceno učinka ustekinumaba na aktivnost citokroma P450 po indukcijskem in vzdrževalnem odmerku pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo (n=18). Pri sočasni uporabi z ustekinumabom v odobrenem priporočenem odmerku pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.5) niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti kofeinu (substrat CYP1A2), varfarinu (substrat CYP2C9), omeprazolu (substrat CYP2C19), dekstrometorfanu (substrat CYP2D6) ali midazolamu (substrat CYP3A).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja, vključno s študijami za ovrednotenje farmakološke varnosti zdravila, ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka (npr. glede toksičnosti za organe). V študijah toksičnosti za razvoj in sposobnost razmnoževanja pri opicah *Cynomolgus* niso opazili niti neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samcih, niti prirojenih anomalij ali toksičnosti za razvoj pri mladičih. Pri miših niso opazili nobenih neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samicah pri uporabi analognega protitelesa IL-12/23.

V študijah na živalih so bili odmerki do približno 45-krat večji, kot so največji ekvivalentni odmerki, namenjeni injiciranju bolnikom s psoriazo. Z omenjenimi odmerki so pri opicah dosegli največje serumske koncentracije, ki so bile več kot 100-krat večje kot pri ljudeh.

Študije kancerogenosti ustekinumaba niso bile opravljene, ker ni ustreznih modelov protiteles brez navzkrižne reaktivnosti na glodalce IL-12/23 p40.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

histidin  
histidinijev klorid monohidrat  
polisorbat 80 (E 433)  
saharoza  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Eksunbi 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
24 mesecev

Eksunbi 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
24 mesecev

Posamezne napolnjene injekcijske brizge se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 30 °C, za največ enkratno obdobje do 1 meseca, v originalni škatli, za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatli na predvideno mesto zapišite datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga prvič vzeta iz hladilnika. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo daste nazaj v hladilnik. Če se zdravila ne porabi v 1 mesecu shranjevanja pri sobni temperaturi ali če med tem časom preteče rok uporabnosti, je napolnjeno injekcijsko brizgo potrebno zavreči.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.  
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Če je potrebno, se lahko posamezne napolnjene injekcijske brizge shranjuje pri sobni temperaturi do 30 °C (glejte poglavje 6.3).

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Eksunbi 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
0,5 ml raztopine v 1 ml injekcijski brizgi (steklo tipa I) z iglo iz nerjavečega jekla, pokrovčkom iz gume in zaporko iz bromobutilne gume. Brizga je opremljena s pasivno varnostno zaščito.

Eksunbi 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
1 ml raztopine v 1 ml injekcijski brizgi (steklo tipa I) z iglo iz nerjavečega jekla, pokrovčkom iz gume in zaporko iz bromobutilne gume. Brizga je opremljena s pasivno varnostno zaščito.

Zdravilo Eksunbi je na voljo v pakiranju z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Eksunbi ne smete stresati. Pred subkutanim injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo rumena ter lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Ta videz ni nenavaden za vodne raztopine beljakovin. Zdravila ne smete uporabljati, če je raztopina obarvana ali motna ali če so v njej vidni tuji delci. Pred dajanjem mora zdravilo Eksunbi

doseči sobno temperaturo (približno pol ure na sobni temperaturi). Podrobnejša navodila so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Eksunbi ne vsebuje konzervansov, zato neporabljenega zdravila, ki ostane v brizgi, ne smete uporabiti. Zdravilo Eksunbi je na voljo v sterilnih napolnjenih injekcijskih brizgah za enkratno uporabo. Injekcijske brizge ne smete ponovno uporabiti. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eksunbi 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
EU/1/24/1858/001

Eksunbi 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
EU/1/24/1858/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: DD. mesec LLLL

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

AGC Biologics A/S  
Vandtårnsvej 83B  
Søborg, 2860  
Danska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10,  
2616 LR Delft  
Nizozemska

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI VIALE (130 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Eksunbi 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
ustekinumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, metionin, dinatrijev edetat, saharoza, polisorbit 80 (E 433), voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
130 mg/26 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za enkratno uporabo.  
Intravenska uporaba po redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1858/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI VIALE (130 mg)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Eksunbi 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
Ustekinumab

**2. POSTOPEK UPORABE**

i.v. uporaba po redčenju  
Ne stresajte.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

130 mg/26 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Eksunbi 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
ustekinumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
45 mg/0,5 ml  
1 napolnjena injekcijska brizga

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Za subkutano uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Zabeležite datum odvzema iz hladilnika.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 1 mesec.

Originalnega datuma izteka roka uporabnosti ne smete preseči.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1858/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI**

Eksunbi 45 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Eksunbi 45 mg injekcija  
ustekinumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

45 mg/0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (90 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Eksunbi 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
ustekinumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za  
injekcije. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
90 mg/1 ml  
1 napolnjena injekcijska brizga

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Za subkutano uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Zabeležite datum odvzema iz hladilnika.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 1 mesec.

Originalnega datuma izteka roka uporabnosti ne smete preseči.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1858/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Eksunbi 90 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (90 mg)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Eksunbi 90 mg injekcija  
ustekinumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

90 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Eksunbi 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ustekinumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

**To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Eksunbi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Eksunbi
3. Kako vam bodo injicirali zdravilo Eksunbi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eksunbi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Eksunbi in zakaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Eksunbi

Zdravilo Eksunbi vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Eksunbi sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

##### Zakaj se uporablja zdravilo Eksunbi

Zdravilo Eksunbi se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni - pri odraslih
- zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa - pri odraslih

##### Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Eksunbi.

##### Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen prebavil. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Eksunbi.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Eksunbi

### Ne uporabljajte zdravila Eksunbi

- če ste **alergični na ustekinumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **aktivno okužbo**, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Eksunbi posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Eksunbi se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Eksunbi pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da pri vas obstaja tveganje za tuberkulozo, boste morda prejeli ustrezna zdravila.

### Bodite pozorni na hude neželene učinke

Zdravilo Eksunbi lahko povzroči hude neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Eksunbi bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Hudi neželeni učinki' v poglavju 4.

### Pred začetkom uporabe zdravila Eksunbi, zdravniku povejte:

- Če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na ustekinumab. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- Če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**, saj imunosupresivi, kot je tudi ustekinumab, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko poveča tveganje za nastanek raka.
- Če ste se zaradi **psoriaze že zdravili z drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki se jih običajno daje z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- Če imate ali ste nedavno imeli **okužbo ali nenormalne odprtine na koži (fistule)**.
- Če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psoriaro, ali na zdravi koži.
- Če **prejemate katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa**, na primer drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z ustekinumabom ni bila preučevana, vendar je možno, da bi se povečalo tveganje za bolezen, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- Če **dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij**. Ni znano, ali ustekinumab lahko vpliva na to.
- Če ste **stari 65 let ali več**, ste lahko bolj dovzetni za okužbe.

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih trditev velja za vas, se pred uporabo zdravila Eksunbi posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi, zadebeljenimi, luščečimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

### Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriaro, ki so prejeli ustekinumab, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opazite bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

### Otroci in mladostniki

Ustekinumaba ni priporočljivo uporabljati za otroke s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom, mlajše od 18 let, ker ga pri tej starostni skupini še niso preučili.

### Druga zdravila, cepiva in zdravilo Eksunbi

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- Če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.
- Če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Eksunbi vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva).
- Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Eksunbi, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Eksunbi, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Živa cepiva za vašega v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu otroka niso priporočljiva, če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Eksunbi, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

### Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi ustekinumaba bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi ustekinumaba za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Eksunbi, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Eksunbi, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Eksunbi, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali ustekinumab. Ne smete dojiti in obenem jemati ustekinumaba.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ustekinumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### Zdravilo Eksunbi vsebuje natrij

Zdravilo Eksunbi vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Preden boste prejeli zdravilo Eksunbi, ga je treba redčiti z raztopino, ki vsebuje natrij. Če ste na dieti z malo soli, se posvetujte z zdravnikom.

### Zdravilo Eksunbi vsebuje polisorbata 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 10,4 mg polisorbata 80 (E433) v eni viali (30 ml), kar je enako 10,4 mg/26 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

## 3. Kako vam bodo injicirali zdravilo Eksunbi

Zdravilo Eksunbi boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem Crohnove bolezni oziroma ulceroznega kolitisa.

Zdravilo Eksunbi 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje vam bo dal zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija), ki bo trajala najmanj eno uro. Z

zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

### **Koliko zdravila Eksunbi uporabimo**

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Eksunbi potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

#### **Odrasli, stari 18 let in več**

- Zdravnik bo na osnovi vaše telesne mase določil priporočeni intravenski infuzijski odmerek

| Vaša telesna masa  | Odmerek |
|--------------------|---------|
| ≤ 55 kg            | 260 mg  |
| > 55 kg do ≤ 85 kg | 390 mg  |
| > 85 kg            | 520 mg  |

- Po začetnem intravenskem odmerku boste naslednji, 90 mg odmerek zdravila Eksunbi, prejeli pod kožo (subkutana injekcija) 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

### **Kako uporabljamo zdravilo Eksunbi**

- Prvi odmerek zdravila Eksunbi za zdravljenje Crohnove bolezni ali ulceroznega kolitisa vam bo dal zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija).

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila Eksunbi, se pogovorite z zdravnikom.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Eksunbi**

Če ste pozabili ali zamudili dogovorjeni termin, da bi prejeli zdravilo, se čimprej dogovorite za naslednjega.

#### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Eksunbi**

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem ustekinumaba, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Hudi neželeni učinki**

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi hudi neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

**Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.**

- Hude alergijske reakcije (»anafilaksija«) so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
  - težave pri dihanju ali požiranju,
  - nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
  - otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.
- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

**Infuzijske reakcije – Če se zdravite zaradi Crohnove bolezni ali ulceroznega kolitisa, boste prvi odmerek ustekinumaba prejeli v obliki kapljične infuzije v žilo (intravenska infuzija). Pri nekaterih bolnikih je med infuzijo prišlo do hude alergijske reakcije.**

**V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.**

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Eksunbi ne smete več uporabljati.

**Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.**

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela ter prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno je vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Ustekinumab lahko zmanjša vašo sposobnost boja proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo hude, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo ustekinumaba morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, občutek slabosti ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, nemudoma obvestite svojega zdravnika. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do hudih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da ustekinumaba ne smete jemati, dokler okužba ne izgine. Zdravniku povejte, če imate kakršno koli ureznino ali rano, saj bi se le-ta lahko okužila.

**Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.**

#### **Drugi neželeni učinki**

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- slabost
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje (»pruritus«)
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

**Občasni neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriazi z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriza)
- luščenje kože
- akne

**Redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (eritodermična psoriza).
- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

**Zelo redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi, zadebeljenimi, luščečimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Eksunbi**

- Zdravilo Eksunbi 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje boste prejeli v bolnišnici ali na kliniki in vam ga ne bo treba shranjevati ali z njim rokovati.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo zdravila Eksunbi ne smete stresati, ker bi daljše močno stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

### **Tega zdravila ne smete uporabljati:**

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' - datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca;
- če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Eksunbi in vsebina pakiranja');
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo);
- če je bilo zdravilo močno stresano;
- če viala ni bila neprodušno zaprta.

Zdravilo Eksunbi je namenjeno samo za enkratno uporabo. Razredčeno raztopino za infundiranje ali neuporabljeno zdravilo, ki ostane v viali in brizgi, je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Eksunbi

- Učinkovina je ustekinumab. Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so: histidin, histidinijev klorid monohidrat, metionin, dinatrijev edetat, saharoza, polisorbat 80 (E 433), voda za injekcije.

### Izgled zdravila Eksunbi in vsebina pakiranja

Zdravilo Eksunbi je bister, brezbarven do svetlo rumen koncentrat za raztopino za infundiranje. Pakirano je v kartonsko škatlo s 30 ml stekleno vialo z 1 odmerkom. Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Samsung Bioepis NL. B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### 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

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
Tel: +371 67 892 006

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Sandoz farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 29 02

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**Sledljivost:**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

**Navodila za redčenje**

Zdravilo Eksunbi koncentrat za raztopino za infundiranje mora razredčiti in pripraviti zdravstveni delavec v aseptičnih pogojih.

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Eksunbi izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.1, Preglednica 1). Ena 26 ml viala zdravila Eksunbi vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila Eksunbi.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvzemite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Eksunbi, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Eksunbi odvzemite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml). Alternativno je mogoče uporabiti 250 ml vrečko za infundiranje, ki vsebuje 0,45 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje, USP.
3. Iz vsake viala izvlecite 26 ml zdravila Eksunbi in jih dodajte v infuzijsko vrečko. Končni volumen v infuzijski vrečki mora biti 250 ml. Nežno premešajte.

4. Pred odmerjanjem preverite izgled razredčene raztopine. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
5. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure. Infundiranje je treba zaključiti v 72 urah po redčenju v infuzijski vrečki. Po potrebi lahko razredčeno raztopino za infundiranje do 1 meseca shranjujete pri temperaturi od 2 do 8 °C in po odstranitvi iz hladilnika pri sobni temperaturi pa vse do 30 °C dodatnih 72 ur, vključno z obdobjem infundiranja.
6. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
7. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### Shranjevanje

Razredčeno raztopino za infundiranje lahko shranjujete do 72 ur pri sobni temperaturi do 30 °C, vključno z obdobjem infundiranja. Če je potrebno, se lahko razredčena raztopina za infundiranje shranjuje do 1 meseca pri temperaturi od 2 do 8 °C in po odstranitvi iz hladilnika pri sobni temperaturi pa do 30 °C dodatnih 72 ur, vključno z obdobjem infundiranja. Ne zamrzujte.

## Navodilo za uporabo

### **Eksunbi 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi** ustekinumab

- ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

**To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo Eksunbi dajal otroku vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Eksunbi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Eksunbi
3. Kako uporabljati zdravilo Eksunbi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eksunbi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Eksunbi in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Eksunbi**

Zdravilo Eksunbi vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Eksunbi sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

##### **Zakaj se uporablja zdravilo Eksunbi**

Zdravilo Eksunbi se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih boleznih:

- psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih
- zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis pri odraslih

##### **Psoriaza s plaki**

Psoriaza s plaki je kožna bolezen, ki povzroči vnetje kože in nohtov. Zdravilo Eksunbi zmanjša vnetje in druge bolezenske znake.

Zdravilo Eksunbi uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki ne morejo uporabljati ciklosporina, metotreksata ali fototerapije, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Zdravilo Eksunbi uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let in več, ki ne prenašajo fototerapije ali drugega sistemskega zdravljenja, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

### **Psoriatični artritis**

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Eksunbi za:

- zmanjšanje simptomov in znakov vaše bolezni,
- za izboljšanje telesne zmogljivosti,
- upočasnitev napredovanja sprememb v sklepih.

### **Crohnova bolezen**

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Eksunbi.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen prebavil. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Eksunbi.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Eksunbi**

### **Ne uporabljajte zdravila Eksunbi**

- če ste **alergični na ustekinumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **aktivno okužbo**, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Eksunbi posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Eksunbi se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred vsakim injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Eksunbi pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da pri vas obstaja tveganje za tuberkulozo, boste morda prejeli ustrezna zdravila.

### **Bodite pozorni na hude neželene učinke**

Zdravilo Eksunbi lahko povzroči hude neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Eksunbi bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Hudi neželeni učinki' v poglavju 4.

### **Pred začetkom uporabe zdravila Eksunbi, zdravniku povejte:**

- Če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na ustekinumab. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- Če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi ustekinumab, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- Če ste se že zdravili zaradi psoriaze z **drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- Če imate ali ste nedavno imeli **okužbo**.
- Če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.

- Če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa, na primer drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z ustekinumabom ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- Če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij. Ni znano ali ustekinumab lahko vpliva na to.
- Če ste stari 65 let ali več, ste lahko bolj dovzetni za okužbe.

Če niste gotovi, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Eksunbi.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi, zadebeljenimi, luščečimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Srčni infarkt in možganska kap**

V študiji so pri bolnikih s psoriazjo, ki so prejeli ustekinumab, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opazite bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

### **Otroci in mladostniki**

Ustekinumaba ni priporočljivo uporabljati za otroke s psoriazjo, mlajše od 6 let, ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritidom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

### **Druga zdravila, cepiva in zdravilo Eksunbi**

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Eksunbi vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Eksunbi, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

### **Nosečnost in dojenje**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi ustekinumaba bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi ustekinumaba za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo Eksunbi lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali ustekinumab. Ne smete dojiti in obenem jemati ustekinumaba.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ustekinumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **Zdravilo Eksunbi vsebuje polisorbat 80 (E433)**

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi (1 ml), kar je enako 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Eksunbi**

Zdravilo Eksunbi boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo namenjeno.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

### **Koliko zdravila Eksunbi uporabimo**

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Eksunbi potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

#### **Odrasli, stari 18 let in več**

##### **Psoriaza ali psoriatični artritis**

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Eksunbi je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko prejmejo 90 mg namesto 45 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov. Nadaljnji odmerki so običajno enaki začetnemu odmerku.

##### **Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis**

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Eksunbi, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste čez 8 tednov prejeli naslednji odmerek, 90 mg zdravila Eksunbi, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov, v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Eksunbi prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

#### **Otroci in mladostniki, stari 6 let in več**

##### **Psoriaza**

- Zdravilo Eksunbi ni namenjeno pediatričnim bolnikom s psoriazo s plaki in telesno maso pod 60 kg, saj je zdravilo Eksunbi na voljo samo v obliki 45 mg in 90 mg napolnjene injekcijske brizge za subkutano injiciranje. Zato zdravila Eksunbi ni mogoče dajati bolnikom, ki potrebujejo manj kot polni odmerek 45 mg. Če je potreben nadomestni odmerek, je treba namesto tega uporabiti drugo zdravilo z ustekinumabom, 45 mg raztopina za injiciranje v vialah, ki omogoča odmerjanje glede na telesno maso.
- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Eksunbi, vključno s količino zdravila (volumnom), ki ga je treba injicirati, da boste prejeli pravi odmerek. Pravi odmerek za vas je odvisen od vaše telesne mase v času odmerka.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek 45 mg zdravila Eksunbi.
- Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Eksunbi 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

### **Kako uporabljamo zdravilo Eksunbi**

- Zdravilo Eksunbi dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Eksunbi lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Eksunbi injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Eksunbi injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Eksunbi glejte poglavje 'Navodilo za injiciranje zdravila' na koncu tega navodila.

Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Eksunbi, kot bi smeli**

Če ste sami uporabili prevelik odmerek zdravila Eksunbi oziroma so vam ga dali drugi, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlico zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Eksunbi**

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Eksunbi**

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem ustekinumaba, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Hudi neželeni učinki**

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi hudi neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

**Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.**

- Hude alergijske reakcije (»anafilaksija«) so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
  - težave pri dihanju ali požiranju,
  - nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
  - otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.
- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

**V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.**

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Eksunbi ne smete več uporabljati.

**Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.**

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno je vnetje podkožnega tkiva (»celulitis«) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Ustekinumab lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo hude, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabiljenim imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo ustekinumaba morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, občutek slabosti ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do hudih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da ustekinumaba ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

**Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.**

### Drugi neželeni učinki

**Pogosti: neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- slabost
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje (»pruritus«)
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza (»paraliza obraznega živca« ali »Bellova paraliza«), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriji z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriza)

- luščenje kože
- akne

**Redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (eritrodermična psoriaza).
- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

**Zelo redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi, zadebeljenimi, luščecimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Eksunbi**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Eksunbi shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C, največ 1 mesec, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo daste nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 1 mesecu shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Eksunbi ne smete stresati, ker bi daljše močno stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

### **Tega zdravila ne smete uporabljati:**

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' – datum izteka roka uporabnosti, se nanaša na zadnji dan navedenega meseca;
- če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Eksunbi in vsebina pakiranja');
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo);
- če je bilo zdravilo močno stresano.

Zdravilo Eksunbi je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v brizgi, je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Eksunbi

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije.

### Izgled zdravila Eksunbi in vsebina pakiranja

Zdravilo Eksunbi je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje. Raztopina lahko vsebuje nekaj majhnih, prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo, z 1 ml stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 odmerkom. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Samsung Bioepis NL. B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### 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

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

**Sledljivost:**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

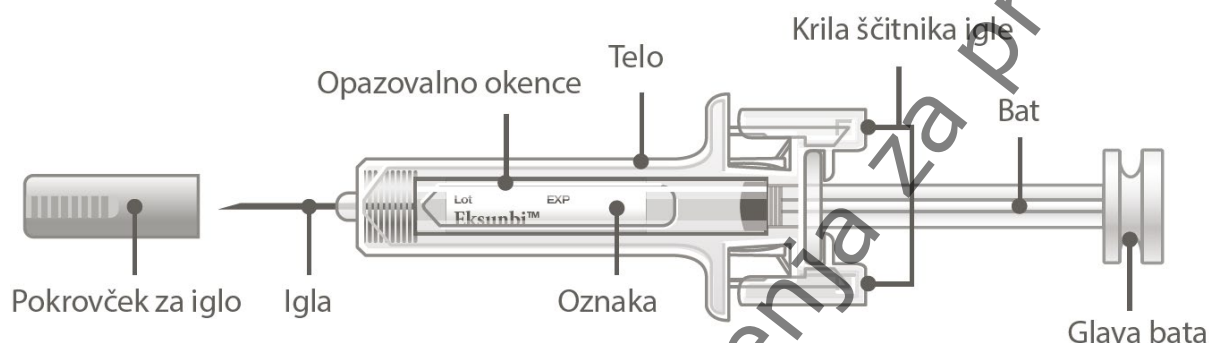
<https://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za injiciranje zdravila

Na začetku zdravljenja vam bo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagalo medicinsko ali negovalno osebje. Vi in zdravnik pa se bosta morda odločila, da si lahko zdravilo Eksunbi injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirate zdravilo Eksunbi. Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Zdravila Eksunbi ne smete mešati z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Eksunbi ne smete stresati, ker bi lahko močno stresanje poškodovalo zdravilo. Zdravila torej ne smete uporabiti, če je bilo močno stresano.

Slika 1: Napolnjena injekcijska brizga



Slika 1

### 1. Preverite število napolnjenih injekcijskih brizg in si vse pripravite:

Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

- Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika in iz škatle ter jo pustite na sobni temperaturi približno pol ure. Tako se bo tekočina segrela na temperaturo, ki je primerna za injiciranje (sobna temperatura). Napolnjene injekcijske brizge ne segrevajte na noben drug način (na primer ne segrevajte je v mikrovalovni pečici ali vroči vodi). Pri tem ne smete odstraniti pokrovčka z igle.
- Primite telo brizge tako, da pokrovček igle gleda navzgor.
- Brizge ne držite za glavo bata, bat, krila ščitnika igle ali pokrovček igle.
- Nikoli ne smete izvleči bata.
- Ne snemajte pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler ni to zahtevano v navodilu.

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

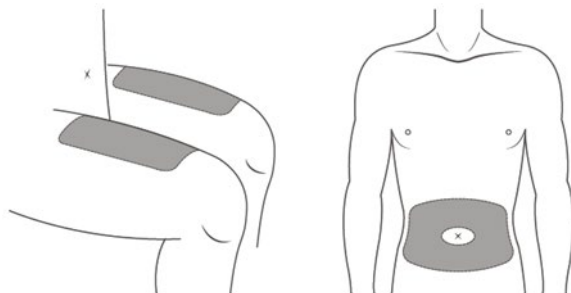
- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
  - Če je vaš odmerek 45 mg, boste prejeli eno 45 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Eksunbi.
  - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dve 45 mg napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Eksunbi in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje (npr. eno na desnem stegnu in drugo na levem stegnu) in si dajte injekciji eno za drugo.
- preverite, da ste iz hladilnika vzeli pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti ni pretečen,
- da napolnjena injekcijska brizga ni poškodovana,
- da je raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi bistra in brezbarvna do rumenkasta,
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni spremenila barve ali je motna, da ne vsebuje tujih delcev in
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni zmrznjena.

Na čisto površino pripravite vse, kar boste potrebovali: brizgo, iglo, alkoholne zložence, vato ali gazo ter vsebnik za ostre predmete.

### 2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

- Zdravilo Eksunbi dajemo z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Primerna mesta za injiciranje zdravila so zgornji del stegna ali trebuh (abdomen), in sicer najmanj 5 cm stran od popka.
- Če je mogoče, zdravila ne injicirajte na mesta, ki kažejo znake psoriaze.
- Če vam bo injekcijo dal kdo drug, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket.



\* Priporočena mesta za injiciranje so označena sivo.

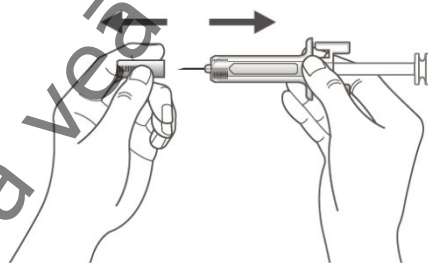
Slika 2

Pripravite mesto injiciranja

- Z milom in toplo vodo si temeljito umijte roke.
- Z alkoholnim zložencem obrišite predel kože, kamor boste injicirali zdravilo.
- Tega mesta se **ne smete** ponovno dotakniti pred injiciranjem zdravila.
- Tega mesta **ne** razpihujte in ne pihajte nanj.

### 3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 3)

- Pokrovčka ne snemajte z igle, dokler niste pripravljeni za injiciranje odmerka.
- Telo brizge držite z eno roko.
- Potegnite pokrovček z igle in ga zavržite. Pri tem se ne dotikajte bata.



Slika 3

- V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oboje je normalno in ju ni treba odstraniti.
- Ne dotikajte se igle in pazite, da se z njo ničesar ne dotaknete.
- Brizge ne smete uporabiti, če vam je padla in je brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Po odstranitvi pokrovčka z igle takoj injicirajte zdravilo.

### 4. Injiciranje odmerka:

- Brizgo držite s sredincem in kazalcem ene roke. Palec položite na vrh glave bata, z drugo roko nežno stisnite kožo v gubo na predelu, ki ste ga pred tem očistili. Kožo ne stiskajte premočno.
- Nikoli ne smete izvleči bata.
- Iglo vbodite v kožo z enim hitrim gibom, tako globoko, kot gre (glejte Sliko 4).



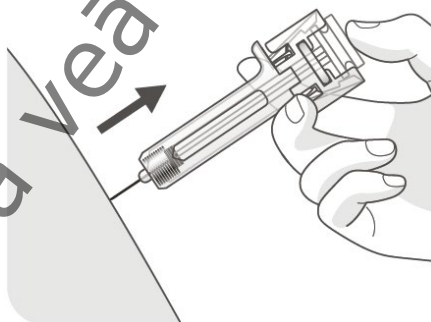
Slika 4

- Injicirajte vse zdravilo tako, da pritiskate na bat, dokler glava bata ni med aktivacijskimi nastavki ščitnika igle (glejte Sliko 5).



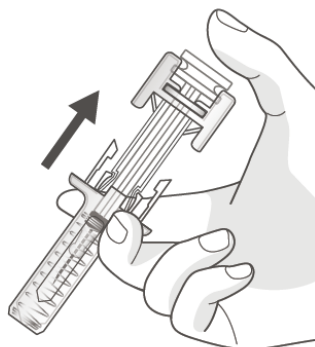
Slika 5

- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo (glejte Sliko 6).



Slika 6

- Počasi umaknite palec z glave bata, da se prazna brizga pomakne navzgor, dokler ni cela igla prekrita s ščitnikom, kot je prikazano na Sliki 7:



Slika 7

### 5. Po injiciranju:

- Na mesto injiciranja za nekaj sekund pritisnite alkoholni zloženec.
- Morda bo iz mesta injiciranja priteklo nekaj kapelj krvi ali tekočine. To je normalno.
- Na mesto injiciranja lahko za 10 sekund pritisnete vato ali gazo.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja. Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepite majhen obliž.

### 6. Odstranjevanje:

- Uporabljene brizge odvrzite v za to namenjen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov, ki je narejen tako, da preprečuje vbod z iglo (glejte Sliko 8). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb uporabljene brizge ne smete ponovno uporabiti. Te posode odstranite skladno z lokalnimi predpisi.
- Alkoholne zloženice in druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjske odpadke.



Slika 8

## Navodilo za uporabo

### Eksunbi 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ustekinumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

**To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo Eksunbi dajal otroku vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Eksunbi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Eksunbi
3. Kako uporabljati zdravilo Eksunbi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eksunbi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Eksunbi in zakaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Eksunbi

Zdravilo Eksunbi vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Eksunbi sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

##### Zakaj se uporablja zdravilo Eksunbi

Zdravilo Eksunbi se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih boleznih:

- psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih
- zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis pri odraslih

##### Psoriaza s plaki

Psoriaza s plaki je kožna bolezen, ki povzroči vnetje kože in nohtov. Zdravilo Eksunbi zmanjša vnetje in druge bolezenske znake.

Zdravilo Eksunbi uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki ne morejo uporabljati ciklosporina, metotreksata ali fototerapije, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Zdravilo Eksunbi uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let in več, ki ne prenašajo fototerapije ali drugega sistemskega zdravljenja, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

### **Psoriatični artritis**

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Eksunbi za:

- zmanjšanje simptomov in znakov vaše bolezni,
- za izboljšanje telesne zmogljivosti,
- upočasnitev napredovanja sprememb v sklepih.

### **Crohnova bolezen**

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Eksunbi.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen prebavil. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Eksunbi.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Eksunbi**

### **Ne uporabljajte zdravila Eksunbi**

- če ste **alergični na ustekinumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **aktivno okužbo**, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Eksunbi, posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Eksunbi se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja, bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred vsakim injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Eksunbi pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, boste morda prejeli ustrezna zdravila.

### **Bodite pozorni na hude neželene učinke**

Zdravilo Eksunbi lahko povzroči hude neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Eksunbi bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Hudi neželeni učinki' v poglavju 4.

### **Pred začetkom uporabe zdravila Eksunbi, zdravniku povejte:**

- Če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na ustekinumab. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- Če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi ustekinumab, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- Če ste se že zdravili zaradi psoriaze z **drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- Če imate ali ste nedavno imeli **okužbo**.
- Če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.

- **Če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa**, na primer drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z ustekinumabom ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- **Če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij**. Ni znano ali ustekinumab lahko vpliva na to.
- **Če ste stari 65 let ali več**. Lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

Če niste gotovi, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Eksunbi.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi, zadebeljenimi, luščečimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Srčni infarkt in možganska kap**

V študiji so pri bolnikih s psoriaro, ki so prejeli ustekinumab, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opazite bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

### **Otroci in mladostniki**

Ustekinumaba ni priporočljivo uporabljati za otroke s psoriaro, mlajše od 6 let, ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritismom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

### **Druga zdravila, cepiva in zdravilo Eksunbi**

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Eksunbi vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Eksunbi, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

### **Nosečnost in dojenje**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi ustekinumaba bolj izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi ustekinumaba za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo Eksunbi lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Eksunbi, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali ustekinumab. Ne smete dojiti in obenem jemati ustekinumab.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ustekinumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **Zdravilo Eksunbi vsebuje polisorbat 80 (E433)**

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi (1 ml), kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Eksunbi**

Zdravilo Eksunbi boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Eksunbi namenjeno.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

### **Koliko zdravila Eksunbi uporabimo**

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Eksunbi potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

#### **Odrasli, stari 18 let in več**

##### **Psoriaza ali psoriatični artritis**

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Eksunbi je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko prejmejo 90 mg namesto 45 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov. Nadaljnji odmerki so običajno enaki začetnemu odmerku.

##### **Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis**

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Eksunbi, približno 6 mg/kg, vaš zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Eksunbi čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Eksunbi prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

#### **Otroci in mladostniki, stari 6 let in več**

##### **Psoriaza**

- Zdravilo Eksunbi ni namenjeno pediatričnim bolnikom s psoriazo s plaki in telesno maso pod 60 kg, saj je zdravilo Eksunbi na voljo samo v obliki 45 mg in 90 mg napolnjene injekcijske brizge za subkutano injiciranje. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z ustekinumabom, ki imajo na voljo tako možnost.
- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Eksunbi, vključno s količino zdravila (volumnom), ki ga je treba injicirati, da boste prejeli pravi odmerek. Pravi odmerek za vas je odvisen od vaše telesne mase v času odmerka.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek 45 mg zdravila Eksunbi.
- Če tehtate več kot 100 kg je priporočeni odmerek zdravila Eksunbi 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

### **Kako uporabljamo zdravilo Eksunbi**

- Zdravilo Eksunbi dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Eksunbi lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Eksunbi injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Eksunbi injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Eksunbi glejte poglavje 'Navodilo za injiciranje zdravila' na koncu tega navodila.

Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Eksunbi, kot bi smeli**

Če ste sami uporabili prevelik odmerek zdravila Eksunbi oziroma so vam ga dali drugi, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlico zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Eksunbi**

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Eksunbi**

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem ustekinumaba, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Hudi neželeni učinki**

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi hudi neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

**Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.**

- Hude alergijske reakcije (»anafilaksija«) so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
  - težave pri dihanju ali požiranju,
  - nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
  - otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.
- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

**V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.**

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Eksunbi ne smete več uporabljati.

**Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.**

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno je vnetje podkožnega tkiva (»celulitis«) (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Ustekinumab lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo hude, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo ustekinumaba morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, občutek slabosti ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do hudih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da ustekinumaba ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

**Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.**

### **Drugi neželeni učinki**

**Pogosti: neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- slabost
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje (»pruritus«)
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriji z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriza)

- luščenje kože
- akne

**Redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (eritrodermična psoriaza).
- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

**Zelo redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi, zadebeljenimi, luščecimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Eksunbi**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Eksunbi shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30 °C, največ 1 mesec v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo daste nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 1 mesecu shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Eksunbi ne smete stresati, ker bi daljše močno stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

### **Tega zdravila ne smete uporabljati:**

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' - datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca;
- če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, »Izgled zdravila Eksunbi in vsebina pakiranja«);
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo);
- če je bilo zdravilo močno stresano.

Zdravilo Eksunbi je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeni zdravilo, ki ostane v brizgi je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Eksunbi

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba 1 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije.

### Izgled zdravila Eksunbi in vsebina pakiranja

Zdravilo Eksunbi je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje. Raztopina lahko vsebuje nekaj majhnih, prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo z 1 ml stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 odmerkom. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Samsung Bioepis NL. B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

**Sledljivost:**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

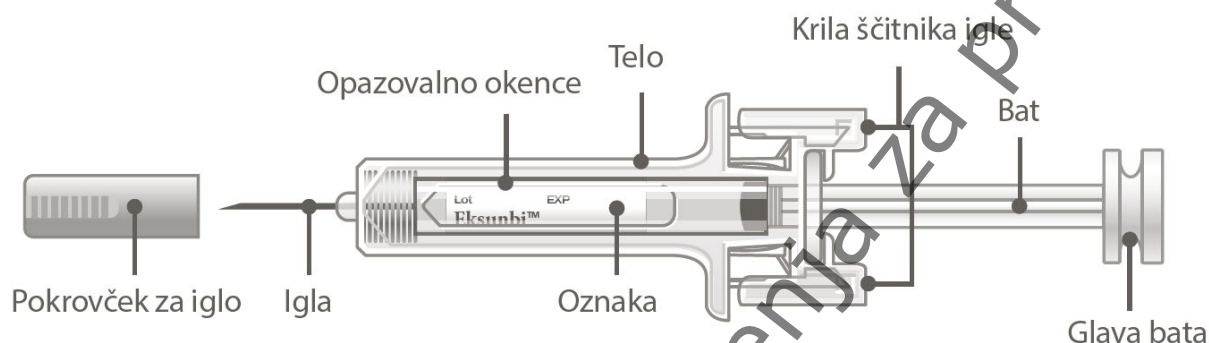
<https://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za injiciranje zdravila

Na začetku zdravljenja vam bo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagalo medicinsko ali negovalno osebje. Vi in zdravnik pa se bosta morda odločila, da si lahko zdravilo Eksunbi injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirajte zdravilo Eksunbi. Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Zdravila Eksunbi ne smete mešati z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Eksunbi ne smete stresati, ker bi lahko močno stresanje poškodovalo zdravilo. Zdravila torej ne smete uporabiti, če je bilo močno stresano.

Slika 1: Napolnjena injekcijska brizga



Slika 1

### 1. Preverite število napolnjenih injekcijskih brizg in si vse pripravite:

Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

- Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika in iz škatle ter jo pustite na sobni temperaturi približno pol ure. Tako se bo tekočina segrela na temperaturo, ki je primerna za injiciranje (sobna temperatura). Napolnjene injekcijske brizge ne segrevajte na noben drug način (na primer ne segrevajte je v mikrovalovni pečici ali vroči vodi). Pri tem ne smete odstraniti pokrovčka z igle.
- Primite telo brizge tako, da pokrovček igle gleda navzgor.
- Brizge ne držite za glavo bata, bat, krila ščitnika igle ali pokrovček igle.
- Nikoli ne smete izvleči bata.
- Ne snemajte pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler ni to zahtevano v navodilu.

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
  - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli eno 90 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Eksunbi.
- preverite, da ste iz hladilnika vzeli pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti ni pretečen,
- da napolnjena injekcijska brizga ni poškodovana,
- da je raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi bistra in brezbarvna do rumenkasta,
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni spremenila barve ali je motna, da ne vsebuje tujih delcev in
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni zmrznjena.

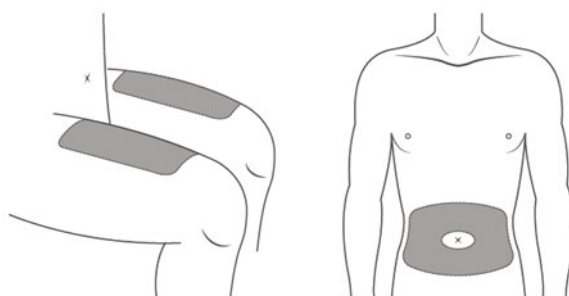
Na čisto površino pripravite vse, kar boste potrebovali: brizgo, iglo, alkoholne zložence, vato ali gazo ter vsebnik za ostre predmete.

### 2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

- Zdravilo Eksunbi dajemo z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Primerna mesta za injiciranje zdravila so zgornji del stegna ali trebuh (abdomen), in sicer najmanj 5 cm stran od popka.

- Če je mogoče, zdravila ne injicirajte na mesta, ki kažejo znake psoriaze.
- Če vam bo injekcijo dal kdo drug, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket.



\* Priporočena mesta za injiciranje so označena sivo.

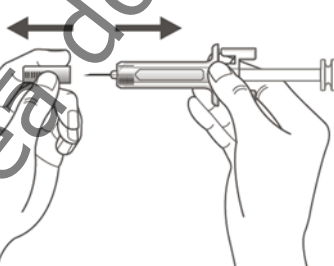
Slika 2

Pripravite mesto injiciranja

- Z milom in toplo vodo si temeljito umijte roke.
- Z alkoholnim zložencem obrišite predel kože, kamor boste injicirali zdravilo.
- Tega mesta se **ne smete** ponovno dotakniti pred injiciranjem zdravila.
- Tega mesta **ne** razpihujte in ne pihajte nanj.

### 3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 3)

- Pokrovčka ne snemajte z igle, dokler niste pripravljeni za injiciranje odmerka.
- Telo brizge držite z eno roko.
- Potegnite pokrovček z igle in ga zavržite. Pri tem se ne dotikajte bata.



Slika 3

- V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oboje je normalno in ju ni treba odstraniti.
- Ne dotikajte se igle in pazite, da se z njo ničesar ne dotaknete.
- Brizge ne smete uporabiti, če vam je padla in je brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Po odstranitvi pokrovčka z igle takoj injicirajte zdravilo.

### 4. Injiciranje odmerka:

- Brizgo držite s sredincem in kazalcem ene roke. Palec položite na vrh glave bata, z drugo roko nežno stisnite kožo v gubo na predelu, ki ste ga pred tem očistili. Kožo ne stiskajte premočno.
- Nikoli ne smete izvleči bata.
- Iglo vbodite v kožo z enim hitrim gibom, tako globoko, kot gre (glejte Sliko 4).



Slika 4

- Injicirajte vse zdravilo, tako da pritiskate na bat, dokler glava bata ni potisnjena do konca, med krila ščitnikov igle (glejte Sliko 5).



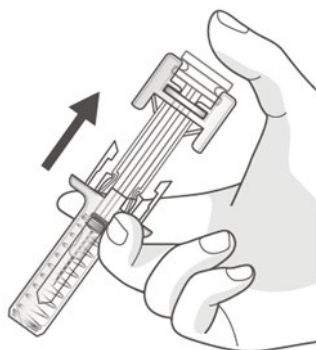
Slika 5

- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo (glejte Sliko 6).



Slika 6

- Počasi umaknite palec z glave bata, da se prazna brizga pomakne navzgor, dokler ni cela igla prekrita s ščitnikom, kot je prikazano na Sliki 7:



Slika 7

### 5. Po injiciranju:

- Na mesto injiciranja za nekaj sekund pritisnite alkoholni zloženec.
- Morda bo iz mesta injiciranja priteklo nekaj kapelj krvi ali tekočine. To je normalno.
- Na mesto injiciranja lahko za 10 sekund pritisnete vato ali gazo.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja. Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepite majhen obliž.

### 6. Odstranjevanje:

- Uporabljene brizge odvrzite v za to namenjen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov, ki je narejen tako, da preprečuje vbod z iglo (glejte Sliko 8). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb uporabljene brizge nikoli ne smete ponovno uporabiti. Vsebnik za ostre predmete zavržite skladno z lokalnimi predpisi.
- Alkoholne zložence in druge pripomočke lahko zavržete med gospodinske odpadke.



Slika 8