

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ 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

IMULDOSA 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 κ proti interleukinu (IL)-12/23, izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsebnost natrija

Vsak odmerek vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg).

Vsebnost polisorbata

Vsak odmerek vsebuje 11,1 mg polisorbata 80, kar je enako 10,4 mg na 130-miligramski odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina je brezbarvna do svetlo rumena in bistra do rahlo opalescentna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Crohnova bolezen pri odraslih

Zdravilo IMULDOSA 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 konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo IMULDOSA je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Odrasli

Crohnova bolezen

Zdravljenje z zdravilom IMULDOSA je treba začeti z enkratnim intravenskim odmerkom glede na telesno maso. Infuzijska raztopina zdravila IMULDOSA 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 IMULDOSA

Telesna masa bolnika ob odmerjanju	Priporočeni odmerek^a	Število vial zdravila IMULDOSA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a približno 6 mg/kg

Prvi subkutani odmerek je treba injicirati 8 tednov po intravenskem odmerku. Za odmerjanje vseh naslednjih subkutanega odmerkov glejte poglavje 4.2 povzetke glavnih značilnosti zdravila IMULDOSA raztopina za injiciranje (viala) in IMULDOSA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Starejši (≥ 65 let)

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

Ledvična in jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih (s telesno maso najmanj 40 kg)

Zdravljenje z zdravilom IMULDOSA je treba začeti z enkratnim intravenskim odmerkom glede na telesno maso. Infuzijska raztopina zdravila IMULDOSA 130 mg se pripravi iz števila vial, kot je navedeno v Preglednici 2 (za pripravo glejte poglavje 6.6).

Preglednica 2 Začetno intravensko odmerjanje zdravila IMULDOSA

Telesna masa bolnika ob odmerjanju	Priporočeni odmerek^a	Število vial zdravila IMULDOSA 130 mg
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a približno 6 mg/kg

Prvi subkutani odmerek je treba injicirati 8. teden po intravenskem odmerku. Za odmerjanje naslednjega režima subkutanega odmerjanja glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila IMULDOSA raztopina za injiciranje (viala) in IMULDOSA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Varnost in učinkovitost zdravila IMULDOSA za zdravljenje Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo IMULDOSA 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 psoriazo v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, opazili resne 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 zdravila IMULDOSA pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMULDOSA je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze, ker se zdravila IMULDOSA ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila IMULDOSA. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMULDOSA 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 zdravilo IMULDOSA, 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 resno okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu zdravila IMULDOSA 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 zdravilom IMULDOSA nadaljevali tudi po pojavu malignoma. Če razmišljate o uporabi zdravila IMULDOSA 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 resnih 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 resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom IMULDOSA prekiniti in mu uvesti ustrezno zdravljenje (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 resnih infuzijskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami na infuzijo. Če pride do resne 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. Resni 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 zdravilom IMULDOSA. 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 zdravilom IMULDOSA 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 zdravilo IMULDOSA, 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 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 zdravila IMULDOSA, 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 psoriza s simptomi, ki jih klinično ni mogoče ločiti od simptomov eksfoliativnega dermatitisa. Med spremljanjem bolnika s psoriazo mora biti zdravnik pozoren na simptome eritrodermične psorize ali eksfoliativnega dermatitisa. Če se ti simptomi pojavijo, je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Če obstaja sum reakcije na zdravilo, je treba zdravljenje z zdravilom IMULDOSA 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 (≥ 65 let)

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

Zdravilo IMULDOSA vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Zdravilo IMULDOSA 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

Zdravilo IMULDOSA v vsakem volumnu enote vsebuje 11,1 mg polisorbata 80 (E433), kar je enako 10,4 mg na 130-miligramski odmerek. Polisorbati lahko povzročajo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom IMULDOSA.

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 predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF α pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo.

Rezultati študij *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 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 zdravila IMULDOSA.

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 zdravilom IMULDOSA, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom IMULDOSA za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IMULDOSA 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 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. Najresnejši 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 psoriaro, psoriatičnim artritisom in Crohnovo boleznijo 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 psoriaro in/ali psoriatičnim artritisom in 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo). Vključeni so tudi bolniki s psoriaro, psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo, 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 psoriaro, Crohnovo boleznijo je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriaro ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

V Preglednici 3 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa in Crohnove bolezni 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 resnosti.

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, sinusitis 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) Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)
Psihiatrične motnje	Občasni: depresija
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol Občasni: paraliza obraznega živca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: bolečine v ustih in žrelu Občasni: oteklost nosne sluznice Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica Zelo redki: organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti: driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna psoriaro, luščenje kože, akne Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgija Zelo redki: lupusu podoben sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja 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 in Crohnovo boleznijo so bile pogostnosti okužb in resnih 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. Resne okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 resnih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 resnih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa in Crohnove bolezni pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 227 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni in 0,6 let za študije Crohnove bolezni. 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 in Crohnove bolezni 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 in Crohnove bolezni pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 205 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni in 0,6 let za študije Crohnove bolezni. 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 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 resnih infuzijskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami (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.

Pediatrični bolniki s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg

Varnost ustekinumaba so preučevali v eni študiji faze 1 (do 240 tednov) in eni študiji faze 3 (do 52 tednov) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo. Na splošno je bil varnostni profil v tej kohorti (n = 71) podoben kot v predhodnih študijah pri odraslih s Crohnovo boleznijo.

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 interleukina. Oznaka ATC: L04AC05

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

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1κ, 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-12Rβ1, 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-12Rβ1 na celični površini. Ni verjetno, da bi ustekinumab z IL-12 in/ali IL-23 prispeval k citotoksičnemu učinku na receptorske celice, posredovanemu preko komplementa 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+T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celici T pomagalki 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis in Crohnova bolezen, 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.

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 in varnost

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] ≥ 220 in ≤ 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 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 ≥ 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 α ni bilo uspešno ali pa ga niso prenašali. Pri približno 48% bolnikov je bilo neuspešno 1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF α in pri 52% 2 ali 3 predhodna zdravljenja z zaviralci TNF α . Pri 29,1% bolnikov v tej študiji je bil začetni odziv na zdravljenje z zaviralci TNF α 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 konvencionalno zdravljenje (vključno s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) in se še niso zdravili z zaviralci TNF α (68,6%) ali pa so se zdravili z zaviralci TNF α 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 4). 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 priporočeni intravenski indukcijski odmerek.

Preglednica 4: Indukcija kliničnega odziva in klinične remisije v študijah UNITI-1 in UNITI-2

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

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 α .

** Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje.

^a p < 0,001

^b 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 zdravila IMULDOSA raztopina za injiciranje (viala) in IMULDOSA 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 5).

Preglednica 5: Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od indukcijskega odmerka)

	placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumaba na 8 tednov n = 128 [†]	90 mg ustekinumaba na 12 tednov n = 129 [†]
Klinična remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinični odziv	44%	59% ^b	58% ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov	30%	47% ^a	43% ^c
Klinična remisija pri bolnikih:			
v remisiji ob začetku vzdrževalnega zdravljenja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
ki so vstopili iz študije CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
ki se še niso zdravili z zaviralci TNF ^a	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)

ki so vstopili iz študije CRD3001 [§]	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.

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

‡ Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje, vendar so se odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .

§ Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α ali zdravljenja z zaviralci TNF α 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 ≥ 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 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 konvencionalnim zdravljenjem.

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 placebu.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Z zdravjem povezana 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.

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. 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 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri vmesni analizi podatkov 48 pediatričnih bolnikov s telesno maso najmanj 40 kg v multicentrični študiji faze 3 (študija UNITI-Jr) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (opredeljeno z indeksom aktivnosti Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih [PCDAI - Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30) v 52 tednih zdravljenja (8 tednov indukcije in 44 tednov vzdrževalnega zdravljenja). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, bodisi ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje ali pa niso prenašali predhodnega zdravljenja z biološkim zdravilom ali konvencionalnega zdravljenja Crohnove bolezni. Študija je vključevala odprto indukcijsko zdravljenje z enkratnim intravenskim odmerkom ustekinumaba približno 6 mg/kg (glejte poglavje 4.2), ki mu je sledilo randomizirano dvojno slepo subkutano zdravljenje z vzdrževalnim odmerjanjem 90 mg ustekinumaba bodisi na 8 tednov ali na 12 tednov.

Rezultati za oceno učinkovitosti

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila klinična remisija v 8. tednu po indukciji (opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo, je bil 52,1% (25/48), kar je primerljivo z deležem v študijah faze 3 z ustekinumabom pri odraslih.

Klinični odziv so opazili že po 3 tednih. Delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 8 tednih (klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za > 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk), je bil 93,8% (45/48).

V Preglednici 6 so prikazani rezultati analize sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

Preglednica 6: Povzetek sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 23	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 25	Skupno število bolnikov N = 48
Klinična remisija *	43.5% (10/23)	60.0% (15/25)	52.1% (25/48)
Klinična remisija brez kortikosteroidov [§]	43.5% (10/23)	60.0% (15/25)	52.1% (25/48)

Klinična remisija pri bolnikih, ki so bili v klinični remisiji v 8. tednu indukcije *	64.3% (9/14)	54.5% (6/11)	60.0% (15/25)
Klinični odziv †	52.2% (12/23)	60.0% (15/25)	56.3% (27/48)
Endoskopski odziv ‡	22.7% (5/22)	28.0% (7/25)	25.5% (12/47)

* Klinična remisija je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk.

§ Remisija brez kortikosteroidov je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk brez prejemanja kortikosteroidov najmanj 90 dni pred 44. tednom vzdrževalnega zdravljenja.

† Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za $\geq 12,5$ točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk.

‡ Endoskopski odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa SES-CD za $\geq 50\%$ ali indeks SES-CD ≤ 2 pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo indeksa SES-CD ≥ 3 .

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Bolniki, ki so bili vključeni v vzdrževalno zdravljenje in so izgubili odziv (LOR) na osnovi ocene indeksa PCDAI, so bili primerni za prilagoditev odmerka. Bolniki so bodisi prešli iz zdravljenja na 12 tednov na zdravljenje na vsakih 8 tednov, ali pa so ostali na zdravljenju vsakih 8 tednov (lažna prilagoditev). Dvema bolnikoma so odmerek prilagodili na krajši interval odmerjanja. Pri teh bolnikih je bila klinična remisija dosežena pri 100% (2/2) bolnikov v 8. tednih po prilagoditvi odmerka.

Varnostni profil indukcijskega režima odmerjanja in obeh vzdrževalnih režimov odmerjanja pri pediatrični populaciji, s telesno maso najmanj 40 kg, je primerljiv s tistim, ki je ugotovljen pri odrasli populaciji s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.8).

Serumski in fekalni biološki označevalci vnetja

V 44. tednu vzdrževalnega zdravljenja je bila povprečna sprememba koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP) od izhodišča -11,17 mg/l (koncentracija 24,159 mg/l), povprečna sprememba koncentracije fekalnega kalprotektina pa -538,2 mg/kg (koncentracija 1271,33 mg/kg).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Po 52 tednih so se pri bolnikih klinično pomembno izboljšale tako skupna ocena po vprašalniku IMPACT-III kot ocene za posamezna področja (črevesni simptomi, z utrujenostjo povezani sistemski simptomi in splošno dobro počutje).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po priporočenem začetnem intravenskem indukcijskem odmerku je bila 1 uro po infuziji največja mediana serumska koncentracija ustekinumaba 126,1 $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih s Crohnovo boleznijo.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba pri bolnikih s psoriazo po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana vrednost razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih s 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 s telesno maso manj kot 40 kg specifične študije z intravensko danim ustekinumabom niso bile opravljene.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so na variabilnost očistka ustekinumaba vplivali telesna masa, koncentracija serumskih albuminov, spol in status protiteles proti ustekinumabu, telesna masa pa je bila glavna sopspremenljivka, 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 sopspremenljivk je bil znotraj $\pm 20\%$ običajnih ali referenčnih vrednosti posameznega farmakokinetičnega parametra, zato prilagajanje odmerjanja zaradi teh sopspremenljivk 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).

Paediatric population

Pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg, ki so jih zdravili s priporočenim odmerkom glede na telesno maso, so bile koncentracije ustekinumaba v serumu na splošno primerljive s tistimi pri populaciji odraslih bolnikov s Crohnovo boleznijo, ki so jih zdravili s priporočenim odmerkom za odrasle glede na telesno maso.

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

EDTA dinatrijeva sol dihidrat (E385)

L-histidin

L-histidinijev hidroklorid monohidrat

L-metionin

polisorbat 80 (E433)

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili. Zdravilo IMULDOSA se lahko redči samo z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida. Zdravila IMULDOSA ne smete infundirati istočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Ne zamrzujte.

Po redčenju sta bili kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine dokazani za 24 ur pri temperaturi 23 °C - 27 °C ali 7 dni pri temperaturi 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj. Če zdravilo ne bo porabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med in pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno 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 obloženo zaporko iz butilirane gume. Zdravilo IMULDOSA je na voljo v pakiranjih z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in rokovanje z zdravilom>

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

Redčenje

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

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila IMULDOSA izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2, Preglednica 1). Ena 26 ml viala zdravila IMULDOSA vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila IMULDOSA.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvezmite volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila IMULDOSA, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila IMULDOSA odvezmite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viala 78 ml, za 4 viala 104 ml).
3. Iz vsake viala izvlecite 26 ml zdravila IMULDOSA 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 24 urah po redčenju v infuzijski vrečki.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španija

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

EU/1/24/1872/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12 december 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

▼ 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

IMULDOSA 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

IMULDOSA 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

IMULDOSA 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

IMULDOSA 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 IgG1 κ proti interlevkinu (IL)-12/23, izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

En volumen enote vsebuje 0,02 mg polisorbata 80, kar je enako 0,02 mg na 45-miligramski odmerek

En volumen enote vsebuje 0,05 mg polisorbata 80, kar je enako 0,04 mg na 90-miligramski odmerek

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

IMULDOSA 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (raztopina za injiciranje)

IMULDOSAA 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (raztopina za injiciranje)

Raztopina je brezbarvna do rahlo rumena in bistra do rahlo opalescentna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki

Zdravilo IMULDOSA je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze 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 psoriaza s plaki

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

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo IMULDOSA 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 pri odraslih

Zdravilo IMULDOSA 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 konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo IMULDOSA je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Psoriza s plaki

Priporočeni začetni odmerek zdravila IMULDOSA 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 3 v poglavju 5.1).

Psoriatični artritis (PsA)

Priporočeni začetni odmerek zdravila IMULDOSA 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 (≥ 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 psorizo s plaki (stari 6 let in več)

Priporočeni odmerek zdravila IMULDOSA glede na telesno maso, ki je večja od 60 kg, je prikazan v spodnjih preglednicah (Preglednica 1). Zdravilo IMULDOSA je treba odmerjati ob tednu 0 in 4, nato pa na vsakih 12 tednov.

Preglednica 1 Priporočeni odmerki zdravila IMULDOSA pri pediatrični psoriazi

Telesna masa ob odmerjanju	Priporočeni odmerek
< 60 kg*	-
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg
*Zdravilo IMULDOSA ni na voljo za bolnike, ki potrebujejo manj kot polni odmerek 45 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z ustekinumabom, ki ponujajo takšno možnost.	

Za zdravilo IMULDOSA ni odmerka, ki bi omogočil odmerjanje na podlagi telesne mase za pediatrične bolnike, ki tehtajo manj kot 60 kg. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 60 kg, je treba natančno odmeriti odmerek na osnovi mg/kg z uporabo drugega zdravila z ustekinumabom, 45 mg raztopine za injiciranje v vialah, ki ponuja odmerjanje na podlagi teže.

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

Crohnova bolezen pri odraslih

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

Prvi subkutani 90 mg odmerek zdravila IMULDOSA 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 IMULDOSA lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom IMULDOSA, bo morda treba zmanjšati odmerek kortikosteroida ali ga ukiniti, skladno z ustaljeno klinično prakso.

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

Starejši (≥ 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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih (s telesno maso najmanj 40 kg)

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

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

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 prilagoditvi odmerjanja pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Zdravljenje z imunomodulatorji, pripravki s 5-aminosalicilno kislino (mesalazinom), antibiotiki in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z zdravilom IMULDOSA lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom IMULDOSA, bo morda treba zmanjšati odmerjanje teh zdravil ali jih ukiniti, skladno z ustaljeno klinično prakso.

Varnost in učinkovitost zdravila IMULDOSA za zdravljenje Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 resne 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 zdravila IMULDOSA pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMULDOSA je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze, ker se zdravila IMULDOSA ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila IMULDOSA. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMULDOSA 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 zdravilo IMULDOSA, 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 resno okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu zdravila IMULDOSA 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 zdravila IMULDOSA 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 resnih 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 resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom IMULDOSA 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. Resni 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 zdravilu ustekinumab v opazovalni študiji v obdobju

trženja zdravila, so opazali pojavljanje kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in cerebrovaskularnimi zapleti. V času zdravljenja z zdravilom ustekinumab 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 zdravilom IMULDOSA. 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 zdravilom IMULDOSA 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 zdravilo IMULDOSA, 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 sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. Če razmišljate o sočasni uporabi drugih imunosupresivov in zdravila IMULDOSA ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila IMULDOSA, 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 zdravilom IMULDOSA 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 (≥ 65 let)

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

Zdravilo IMULDOSA v vsakem volumnu enote vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E433), kar je enako 0,02 mg na 45-miligramski odmerek.

Zdravilo IMULDOSA v vsakem volumnu enote vsebuje 0,05 mg polisorbata 80 (E433), kar je enako 0,04 mg na 90-miligramski odmerek.

Polisorbati lahko povzročajo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom IMULDOSA.

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.

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli. V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi študij faze 3 so raziskovali vpliv zdravil, ki jih najpogosteje sočasno uporabljamo pri bolnikih s psoriaro (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 predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF α pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo.

Rezultati študij *in vitro* ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate encima CYP450 (glejte poglavje 5.2).

V študijah psoriarne 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 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 zdravila IMULDOSA.

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 zdravilom IMULDOSA, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom IMULDOSA za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IMULDOSA 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 z ustekinumabom pri odraslih sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitve zdravljenja v študiji. Najresnejši 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 psoriazijo, psoriatičnim artritidom, Crohnovo boleznijo 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 psoriazijo in/ali psoriatičnim artritidom in 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo). Vključeni so tudi bolniki s psoriazijo, psoriatičnim artritidom, Crohnovo boleznijo, 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 psoriazijo in Crohnovo boleznijo je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazijo ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

V Preglednici 2 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa in Crohnove bolezni 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 resnosti.

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis Občasni: celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe, sinusitis
Bolezni imunskega sistema	Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico) Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)
Psihiatrične motnje	Občasni: depresija
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol Občasni: paraliza obraznega živca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: bolečine v ustih in žrelu Občasni: oteklost nosne sluznice Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica Zelo redki: organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti: driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna psoriaza, luščenje kože, akne Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgijska Zelo redki: lupusu podoben sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja 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 in Crohnovo boleznijo so bile pogostnosti okužb in resnih 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. Resne okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 resnih

okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 resnih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa in Crohnove bolezni pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 227 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni in 0,6 let za študije Crohnove bolezni. 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 in Crohnove bolezni 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 in Crohnove bolezni pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 205 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni in 0,6 let za študije Crohnove bolezni. 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). Najpogosteje 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.

Pediatrični bolniki s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg

Varnost ustekinumaba so preučevali v eni študiji faze 1 (do 240 tednov) in eni študiji faze 3 (do 52 tednov) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo. Na splošno je bil varnostni profil v tej kohorti (n = 71) podoben kot v predhodnih študijah pri odraslih s Crohnovo boleznijo.

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 interleukina. Oznaka ATC: L04AC05

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

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , 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 β 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 β 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+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, so povezane z nenormalno regulacijo IL-12 in IL-23.

Ustekinumab lahko z vezavo na podenoto p40 IL-12 in IL-23 prekinitvijo poti citokinov Th1 in Th17, bistvenih pri patologiji psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni, 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.

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 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 psorizo s plaki, ki so bili kandidati za fototerapijo ali sistemsko terapijo. Dodatno so učinkovitost ustekinumaba in etanercepta primerjali v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani študiji pri bolnikih z zmerno do hudo psorizo 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 psorize (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 psorize in telesne površine, prizadete s psorizo - 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 psorize (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 psorize (ACCEPT) so ocenjevali 903 bolnike z zmerno do hudo psorizo, 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 psorize so bile začetne značilnosti bolezni na splošno enake pri vseh terapevtskih skupinah. Mediana vrednost indeksa PASI na začetku študije je bila od 17 do 18, mediana vrednost ocene prizadete telesne površine (Body Surface Area-BSA) na začetku študije je bila ≥ 20 , mediana vrednost 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 psorize in ena četrtna preiskovancev v 2. študiji psorize je imela psoriatični artritis (Psoriatic Arthritis-PsA). Značilnosti bolezni so bile podobne tudi v 3. študiji psorize.

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 2 odmerka (v tednu 0 in 4)			28. teden 3 odmerki (v tednih 0, 4 in 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
1. študija psoriaze					
število naključno razvrščenih bolnikov	255	255	256	250	243
odziv PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
odziv PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
odziv PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
število bolnikov z maso ≤ 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%)
2. študija psoriaze					
število naključno razvrščenih bolnikov	410	409	411	397	400
odziv PASI 50 N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
odziv PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
odziv PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
število bolnikov z maso ≤ 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%)

^a p < 0,001 za odmere 45 mg ali 90 mg ustekinumaba v primerjavi s placebom (PBO).

^b 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 24 odmerkov (50 mg dvakrat na teden)	ustekinumab 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%) ^a
odziv PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
odziv PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
število bolnikov z maso ≤ 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%)

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

^b $p = 0,012$ 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 (≥ 5 oteklih sklepov in ≥ 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 (≤ 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) α ni bilo dovoljeno. V 2. študiji je bila večina

(58%, n = 180) bolnikov že zdravljenih z enim ali več zaviralci TNF α , 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 artritis			2. študija psoriatičnega artritis		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Število randomiziranih bolnikov	206	205	204	104	103	105
odziv ACR 20 N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
odziv ACR 50 N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
odziv ACR 70 N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
odziv PASI 75 N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
odziv PASI 90 N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
sestavljen odziv PASI 75 in ACR 20 N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Število bolnikov z maso ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
odziv ACR 20 N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
odziv PASI 75 N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Število bolnikov z maso > 100 kg	52	52	50	30	29	31
odziv ACR 20 N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
odziv PASI 75 N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d 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 prejemale MTX sočasno in so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Bolniki, ki so že bili zdravljeni z zaviralci TNF α in so prejemale ustekinumab so po 24 tednih zdravljenja dosegli večji odziv v primerjavi z bolniki, ki so prejemale 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 prejemale 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 prejemale 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 prejemale 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 psoriza s plaki

Ustekinumab je dokazano izboljšal znake in simptome ter z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatričnih bolnikih s psorizo 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 psorizo s plaki, starih 12 do 17 let. Bolnike so randomizirali v skupino, ki je prejela placebo (n = 37), v skupino, ki je prejela priporočen odmerik 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 ≥ 12 , PGA ≥ 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 psorize 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

Študija pediatrične psorize (CADMUS) (12-17 let)			
	12. teden		52. teden
	placebo	priporočeni odmerik ustekinumaba	priporočeni odmerik ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizirani bolniki	37	36	35
PGA			
PGA čisto (0) ali minimalno (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA čisto (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Odziv PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Odziv PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Odziv PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 ali 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Sprememba od začetne vrednosti			
Povprečna vrednost (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a $p < 0,001$

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

^c $p = 0,002$

^d PedsQL: PedsQL je splošno merilo za z zdravjem povezano kakovost življenja pri otrocih in mladostnikih. Za skupino, ki je prejela placebo, v 12. tednu, $N = 36$

^e $p = 0,028$

Do 12. tedna zdravljenja, nadzorovanega s placebom je bila učinkovitost primarnih ciljev pri skupini, ki je prejela priporočeni odmerek in pri skupini, ki je prejela polovico priporočenega odmerka v splošnem primerljiva (69,4% oziroma 67,6%). Viden pa je bil odziv na odmerek 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 psoriaro s plaki, v odprti, multicentrični študiji faze 3 z eno skupino bolnikov (CADMUS Jr). Bolniki so subkutano prejeli priporočeni odmerek ustekinumaba (glejte poglavje 4.2; $n = 44$) v tednu 0 in 4 ter nato na vsakih 12 tednov.

Bolniki, ki so imeli $\text{PASI} \geq 12$, $\text{PGA} \geq 3$ 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 psoriaro 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 psoriaro (CADMUS Jr.) (6-11 let)		
	12. teden	52. teden
	priporočeni odmerek ustekinumaba	priporočeni odmerek ustekinumaba
	N (%)	N (%)
Vključeni bolniki	44	41
PGA		
PGA čisto (0) ali minimalno (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čisto (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
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%)
CDLQI^a		
Bolniki s CDLQI > 1 ob izhodišču	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 ali 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI je dermatološki pripomoček za oceno učinka težav s kožo na z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatrični populaciji. CDLQI 0 ali 1 kaže, 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] ≥ 220 in ≤ 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 ≥ 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 zdravljenja IMULDOSA 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 α ni bilo uspešno ali pa ga niso prenašali. Pri približno 48% bolnikov je bilo neuspešno 1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF α in pri 52% 2 ali 3 predhodna zdravljenja z zaviralci TNF α . Pri 29,1% bolnikov v tej študiji je bil začetni odziv na zdravljenje z zaviralci TNF α 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 konvencionalno zdravljenje (vključno s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) in se še niso zdravili z zaviralci TNF α (68,6%) ali pa so se zdravili z zaviralci TNF α 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 n = 247	Priporočeni odmerek ustekinumaba n = 249	Placebo N = 209	Priporočeni odmerek ustekinumaba n = 209
Klinična remisija, 8. teden	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinični odziv (100 točk), 6. teden	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a

Klinični odziv (100 točk), 8. teden	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Klinični odziv (70 točk), 3. teden	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Klinični odziv (70 točk), 6. teden	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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 α .

** Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje.

^a p < 0,001

^b 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 induksijskega odmerka)

	placebo* n = 131[†]	90 mg ustekinumaba na 8 tednov n = 128[†]	90 mg ustekinumaba na 12 tednov n = 129[†]
Klinična remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinični odziv	44%	59% ^b	58% ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov	30%	47% ^a	43% ^c
Klinična remisija pri bolnikih:			
v remisiji ob začetku vzdrževalnega zdravljenja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
ki so vstopili iz študije CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
ki se še niso zdravili z zaviralci TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
ki so vstopili iz študije CRD3001 [§]	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 konvencionalno zdravljenje, vendar so se odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .

[§] Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α ali zdravljenja z zaviralci TNF α 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 konvencionalnim zdravljenjem.

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 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.

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, 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 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri vmesni analizi podatkov 48 pediatričnih bolnikov s telesno maso najmanj 40 kg v multicentrični študiji faze 3 (študija UNITI-Jr) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (opredeljeno z indeksom aktivnosti Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih [PCDAI - Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30) v 52 tednih zdravljenja (8 tednov indukcije in 44 tednov vzdrževalnega zdravljenja). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, bodisi ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje ali pa niso prenašali predhodnega zdravljenja z biološkim zdravilom ali konvencionalnega zdravljenja Crohnove bolezni. Študija je vključevala odprto indukcijsko zdravljenje z enkratnim intravenskim odmerkom ustekinumaba približno 6 mg/kg (glejte poglavje 4.2), ki mu je sledilo randomizirano dvojno slepo subkutano zdravljenje z vzdrževalnim odmerjanjem 90 mg ustekinumaba bodisi na 8 tednov ali na 12 tednov.

Rezultati za oceno učinkovitosti

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila klinična remisija v 8. tednu po indukciji (opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo, je bil 52,1% (25/48), kar je primerljivo s tovrstnim deležem v študijah faze 3 z ustekinumabom pri odraslih.

Klinični odziv so opazili že po 3 tednih. Delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 8 tednih (klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za > 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk), je bil 93,8% (45/48).

V Preglednici 10 so prikazani rezultati analize sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja.

Preglednica 10: Povzetek sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 23	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 25	Skupno število bolnikov N = 48
Klinična remisija*	43.5% (10/23)	60.0% (15/25)	52.1% (25/48)
Klinična remisija brez kortikosteroidov [§]	43.5% (10/23)	60.0% (15/25)	52.1% (25/48)
Klinična remisija pri bolnikih, ki so bili v klinični remisiji v 8. tednu*	64.3% (9/14)	54.5% (6/11)	60.0% (15/25)
Klinični odziv [†]	52.2% (12/23)	60.0% (15/25)	56.3% (27/48)
Endoskopski odziv [£]	22.7% (5/22)	28.0% (7/25)	25.5% (12/47)

* Klinična remisija je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk.

§ Remisija brez kortikosteroidov je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk brez prejemanja kortikosteroidov najmanj 90 dni pred 44. tednom vzdrževalnega zdravljenja.

† Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za ≥ 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk.

£ Endoskopski odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa SES-CD za ≥ 50% ali indeks SES-CD ≤ 2 pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo indeksa SES-CD ≥ 3.

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Bolniki, ki so bili vključeni v vzdrževalno zdravljenje in so izgubili odziv (LOR) na osnovi ocene indeksa PCDAI, so bili primerni za prilagoditev odmerka. Bolniki so bodisi prešli iz zdravljenja na 12 tednov na zdravljenje na vsakih 8 tednov, ali pa so ostali na zdravljenju vsakih 8 tednov (lažna

prilagoditev). 2 bolnikoma so odmerki prilagodili na krajši interval odmerjanja. Pri teh bolnikih je bila klinična remisija dosežena pri 100% (2/2) bolnikov v 8. tednih po prilagoditvi odmerka.

Varnostni profil indukcijskega režima odmerjanja in obeh vzdrževalnih režimov odmerjanja pri pediatrični populaciji, s telesno maso najmanj 40 kg, je primerljiv s tistim, ki je ugotovljen pri odrasli populaciji s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.8).

Serumski in fekalni biološki označevalci vnetja

V 44. tednu vzdrževalnega zdravljenja je bila povprečna sprememba koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP) od izhodišča -11,17 mg/l (koncentracija 24,159 mg/l), povprečna sprememba koncentracije fekalnega kalprotektina pa -538,2 mg/kg (koncentracija 1271,33 mg/kg).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Po 52 tednih so se pri bolnikih klinično pomembno izboljšale tako skupna ocena po vprašalniku IMPACT-III kot ocene za posamezna področja (črevesni simptomi, z utrujenostjo povezani sistemski simptomi in splošno dobro počutje).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih preiskovancih je bila mediana vrednost 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 psoriazo so bile podobne kot pri zdravih preiskovancih.

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriazo, po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana vrednost razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo 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. Po dajanju začetnih subkutanih odmerkov v 0. in 4. tednu in kasnejšem prejemanju odmerkov na 12 tednov so bile serumske koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja, pri bolnikih s psoriazo, dosežene do 28. tedna. Mediana vrednost 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 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 vrednost 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).

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

V analizi populacijske farmakokinetike, kjer so uporabili podatke bolnikov s psorizao, so ugotovili, da je med drugimi spremenljivkami, ki vplivajo na očistek ustekinumaba, najpomembnejša telesna masa. Mediana vrednost 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 vrednost V/F za približno 37% večja pri bolnikih s telesno maso > 100 kg kot pri tistih s telesno maso ≤ 100 kg. Mediana vrednost 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 so bile glede na podatke na osnovi opazovanj in rezultate analize populacijske farmakokinetike sčasoma koncentracije ustekinumaba v serumu nižje pri randomiziranih preiskovancih, pri katerih je prišlo do izgube odziva na zdravljenje, kot pri tistih preiskovancih, pri katerih ni prišlo do izgube odziva. 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.

Posebne populacije

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

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

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo 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 ± 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 psorizao, 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 psorizao, ki so prejeli priporočeni odmerek za odrasle. Serumske koncentracije ustekinumaba pri pediatričnih bolnikih s psorizao, starih 12-17 let (CADMUS), zdravljenih s polovico priporočenega odmerka glede na telesno maso pa so bile v splošnem nižje kot pri odraslih.

Serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg so bile primerljive s tistimi pri populaciji odraslih bolnikov s Crohnovo boleznijo.

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 psoriazjo. 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

L-histidin
L-histidinijev hidroklorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo IMULDOSA 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
3 leta.

Zdravilo IMULDOSA 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
3 leta.

Posamezne napolnjene injekcijske brizge se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 30°C največ 30 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo se zapiše datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga prvič vzeta iz hladilnika, in datum zavrženja. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, navedenega na škatli. Napolnjene injekcijske brizge, ki je bila shranjena pri sobni temperaturi (do 30°C) se ne sme dati nazaj v hladilnik. Če se je ne porabi v 30 dneh hranjenja pri sobni temperaturi, jo je treba zavreči. Zavreči jo je treba tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti.

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).

6.6 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo IMULDOSA 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 velikosti 29 G, držalom za prste in pokrovčkom z elastomernim ščitnikom igle ter plastičnim togim ščitnikom igle. Brizga je opremljena s samodejnim ščitnikom igle.

Zdravilo IMULDOSA 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 velikosti 29 G, držalom za prste in pokrovčkom z elastomernim ščitnikom igle ter plastičnim togim ščitnikom igle. Brizga je opremljena s samodejnim ščitnikom igle.

Zdravilo IMULDOSA je na voljo v pakiranjih z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi zdravila IMULDOSA ne smete stresati. Pred subkutanim injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Raztopina je brezbarvna do svetlo rumena in bistra do rahlo opalescentna. 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 IMULDOSA doseči sobno temperaturo (približno pol ure na sobni temperaturi). Podrobnejša navodila so navedena v navodilu za uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španija

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

EU/1/24/1872/001
EU/1/24/1872/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12 december 2024

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. <PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN> PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) 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

STgen Bio Co., Ltd
45, Jisikgiban-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon-si, Republika Koreja

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

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 sprejetih 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).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

IMULDOSA 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: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinijev hidroklorid monohidrat, L-metionin, polisorbat 80, saharoza, 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španija

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

EU/1/24/1872/003

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

NALEPKA NA VIALI 130 mg

1. IME ZDRAVILA

IMULDOSA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinijev hidroklorid monohidrat, L-metionin, polisorbit 80, saharoza 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 OPOZORILO, 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španija

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

EU/1/24/1872/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

IMULDOSA 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: saharoza, L-histidin, L-histidinijev hidroklorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo 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.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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
Datum zavrženja, če ste zdravilo shranjevali pri sobni temperaturi:

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 30 dni.

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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španija

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

EU/1/24/1872/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

IMULDOSA 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

IMULDOSA 45 mg raztopina za injiciranje
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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BRIZGA V PRETISNEM OMOTU (45 mg)

1. IME ZDRAVILA

IMULDOSA 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab
s.c.

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

45 mg/0,5 ml

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

IMULDOSA 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: saharoza, L-histidin, L-histidinijev hidroklorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo 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.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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
Datum zavrženja, če ste zdravilo shranjevali pri sobni temperaturi: _____

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 30 dni.

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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španija

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

EU/1/24/1872/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

IMULDOSA 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

IMULDOSA 90 mg raztopina za injiciranje
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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BRIZGA V PRETISNEM OMOTU (90 mg)

1. IME ZDRAVILA

IMULDOSA 90 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab
s.c.

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

90 mg/1 ml

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

IMULDOSA 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 uporabe 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 farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali 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 IMULDOSA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IMULDOSA
3. Kako jemati zdravilo IMULDOSA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IMULDOSA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IMULDOSA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo IMULDOSA

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo IMULDOSA

Zdravilo IMULDOSA se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni - pri odraslih in otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg

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 IMULDOSA.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IMULDOSA

Ne uporabljajte zdravila IMULDOSA

- 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 IMULDOSA posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila IMULDOSA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom vsakega 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 IMULDOSA pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila IMULDOSA, zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj alergijsko reakcijo na zdravilo IMULDOSA. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju kakršno koli vrsto raka. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo IMULDOSA, 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 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 psorizio, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z zdravilom IMULDOSA 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 zdravilo IMULDOSA 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo IMULDOSA.

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 psorizio, ki so prejeli zdravilo IMULDOSA, 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 opazate 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

Zdravilo IMULDOSA ni priporočljivo za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg, ker ga pri tej starostni skupini še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo IMULDOSA

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 IMULDOSA vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo IMULDOSA, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom IMULDOSA, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo IMULDOSA, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, 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 zdravilu IMULDOSA, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z zdravilom IMULDOSA pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila IMULDOSA bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila IMULDOSA za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo IMULDOSA lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo IMULDOSA, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo IMULDOSA, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo IMULDOSA, 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 zdravilo IMULDOSA. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila IMULDOSA.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo IMULDOSA vsebuje polisorbat 80

Zdravilo IMULDOSA v vsakem volumnu enote vsebuje 11,1 mg polisorbata 80 (E433), kar je enako 10,40 mg na 130-miligramski odmerek.

Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Če imate znane alergije, o tem obvestite svojega zdravnika.

Zdravilo IMULDOSA vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo IMULDOSA

Zdravilo IMULDOSA boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem Crohnove bolezni.

Zdravilo IMULDOSA 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 prejemali injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

Koliko zdravila IMULDOSA uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila IMULDOSA 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 IMULDOSA prejeli pod kožo (subkutana injekcija) 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejemali na vsakih 12 tednov.

Otroci s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo najmanj 40 kg

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

Vaša telesna masa	Odmerek
≥ 40 do ≤ 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 IMULDOSA prejeli z injekcijo pod kožo (subkutana injekcija) 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejemali na vsakih 12 tednov.

Kako uporabljamo zdravilo IMULDOSA

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo IMULDOSA

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo IMULDOSA

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni 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 zdravilo IMULDOSA, 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, boste prvi odmerek zdravila IMULDOSA prejeli v obliki kapljične infuzije v žilo (intravenska infuzija). Pri nekaterih bolnikih je med infuzijo prišlo do resne 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 IMULDOSA 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) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo IMULDOSA lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, 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 zdravila IMULDOSA 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 resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila IMULDOSA ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli ureznino 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 (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 psoriaza)
- 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 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 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 IMULDOSA

- Zdravilo IMULDOSA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje boste prejeli v bolnišnici ali 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA

- Učinkovina je ustekinumab. Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so EDTA dinatrijeva sol dihidrat (E385), L-histidin, L-histidinijev hidroklorid monohidrat, L-metionin, polisorbit 80 (E433), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila IMULDOSA in vsebina pakiranja

Zdravilo IMULDOSA je brezbarvna do svetlo rumena in bistra do rahlo opalescentna raztopina 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare
Polska Sp. z o.o. ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemska

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U. Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>

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

Za zagotavljanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije danega zdravila.

Navodila za redčenje

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

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila IMULDOSA izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 3, Preglednica 1, Preglednica 2). Ena 26 ml viala zdravila IMULDOSA vsebuje 130 mg ustekinumaba.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvezmite volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila IMULDOSA, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila IMULDOSA odvezmite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 vial 78 ml, za 4 vial 104 ml).
3. Iz vsake vial 26 ml zdravila IMULDOSA 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 24 urah po redčenju v infuzijski vrečki.
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.

Shranjevanje

Če je potrebno, se lahko razredčena raztopina za infundiranje shranjuje pri sobni temperaturi. Infundiranje je treba zaključiti v 24 urah po redčenju v infuzijski vrečki. Ne zamrzujte.

Navodilo za uporabo

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

1. Kaj je zdravilo IMULDOSA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo IMULDOSA

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo IMULDOSA

Zdravilo IMULDOSA se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerne do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg

Psoriaza s plaki

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

Zdravilo IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IMULDOSA

Ne uporabljajte zdravila IMULDOSA

- 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 IMULDOSA, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila IMULDOSA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom vsakega 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 IMULDOSA pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanje.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila IMULDOSA, zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj alergijsko reakcijo na zdravilo IMULDOSA. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju kakršno koli vrsto raka. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo IMULDOSA, 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, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno

z zdravilom IMULDOSA 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 zdravilo IMULDOSA 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo IMULDOSA.

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 luščičimi 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 psoriazo, 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 opazate 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

Zdravilo IMULDOSA ni priporočljivo za otroke s psoriazo, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom, ker ga pri tej starostni skupini še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo IMULDOSA

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 IMULDOSA vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom IMULDOSA, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, 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 zdravilu IMULDOSA, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z zdravilom IMULDOSA pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila IMULDOSA bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila IMULDOSA za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo IMULDOSA lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, 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 zdravilo IMULDOSA. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila IMULDOSA.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo IMULDOSA vsebuje polisorbata 80

Zdravilo IMULDOSA v vsaki odmerni enoti vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E433), kar je enako 0,04 mg/ml.

Polisorbati lahko povzročajo alergijske reakcije. Če imate znane alergije, o tem obvestite zdravnika.

3. Kako uporabljati zdravilo IMULDOSA

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

Koliko zdravila IMULDOSA uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila IMULDOSA 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

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila IMULDOSA, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila IMULDOSA 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 IMULDOSA prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več

Psoriaza

- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila IMULDOSA, 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 manj kot 60 kg, morate uporabiti druga zdravila z ustekinumabom, saj zdravilo IMULDOSA ni na voljo za otroke s telesno maso pod 60 kg.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila IMULDOSA 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila IMULDOSA 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Imuldosa, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Imuldosa 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 Imuldosa prejmejo vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Kako uporabljamo zdravilo IMULDOSA

- Zdravilo IMULDOSA dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo IMULDOSA lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo IMULDOSA injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo IMULDOSA injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila IMULDOSA 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 IMULDOSA, kot bi smeli

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo IMULDOSA

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo IMULDOSA Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila IMULDOSA, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni 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 zdravilo IMULDOSA, 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 IMULDOSA 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) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo IMULDOSA lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, 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 zdravila IMULDOSA 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 resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila IMULDOSA 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- driska
- slabost
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje ('pruritus')
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepkih
- 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 (eritrodermična 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 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 IMULDOSA

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8°C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila IMULDOSA shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30°C, največ 30 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika in datum, do katerega jo morate zavreči. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30°C), ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjene injekcijske brizge zdravila IMULDOSA 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 nalepki 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev hidroklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila IMULDOSA in vsebina pakiranja

Zdravilo IMULDOSA je brezbarvna do svetlo rumena in bistra do rahlo opalescentna raztopina. 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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomińska 50,

95-200, Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, Nizozemska

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>

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

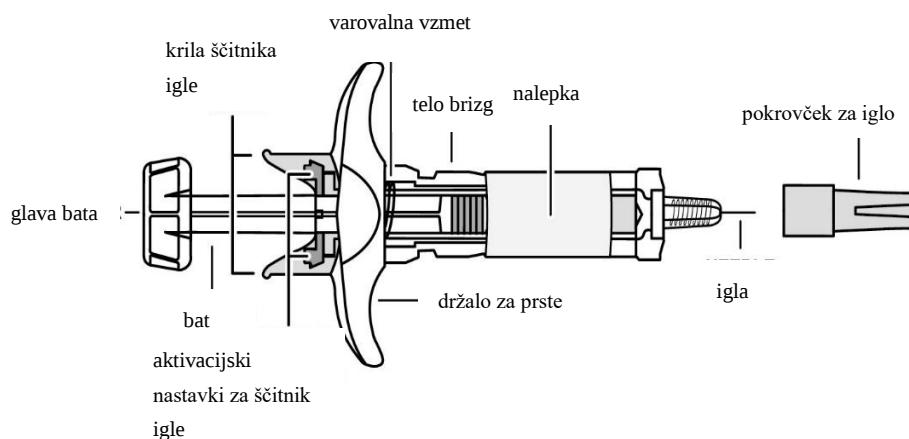
<https://www.ema.europa.eu>.

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 IMULDOSA injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirajte zdravilo IMULDOSA. Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

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

Slika 1: Prikazuje napolnjeno injekcijsko brizgo



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). 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.
- Ne dotikajte se aktivacijskih nastavkov ščitnika igle, da ne bi prišlo do prezgodnjega prekritja igle s ščitnikom igle.

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

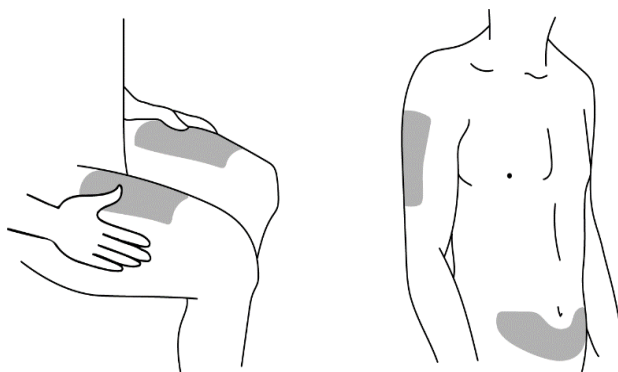
- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
 - Če je vaš odmerek 45 mg, boste prejeli eno 45 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila IMULDOSA.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dve 45 mg napolnjeni injekcijski brizgi zdravila IMULDOSA in si 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 brezbarvna do rumenkasta in bistra do rahlo opalescentna,
- 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.

Pripravite vse, kar boste potrebovali. Pripomočke, to je antiseptične zložence, vato ali gazo ter vsebnik za odlaganje igel položite na čisto površino.

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

- Zdravilo IMULDOSA 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 kdo drug dal injekcijo, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket.



*Priporočena mesta za injiciranje so označena sivo.

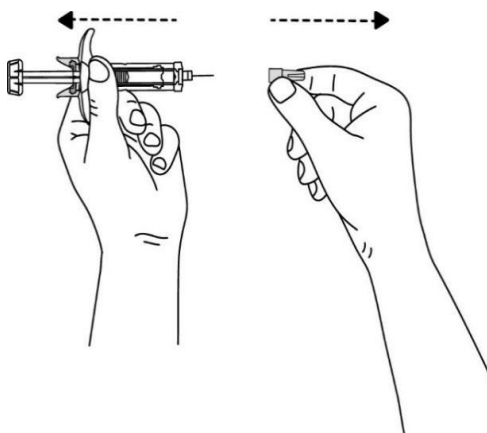
Slika 2

Pripravite mesto injiciranja

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

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 3)

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



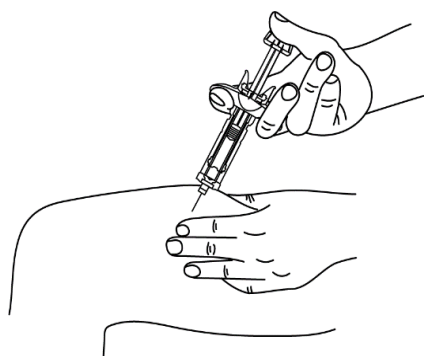
Slika 3

- V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oba sta normalna in vam 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 farmacevtom.
- Po odstranitvi pokrovčka z igle takoj injicirajte zdravilo.

4. Injiciranje odmerka

- Napolnjeno injekcijsko 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).



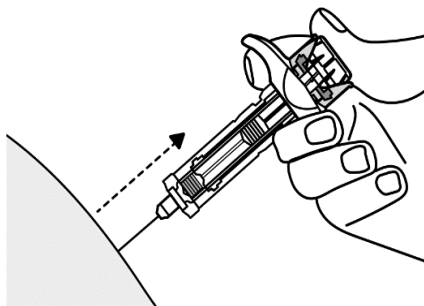
Slika 4

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



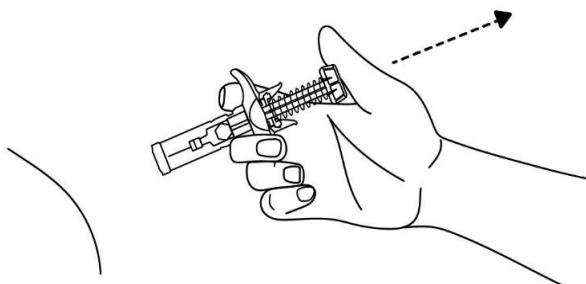
Slika 5

- 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:



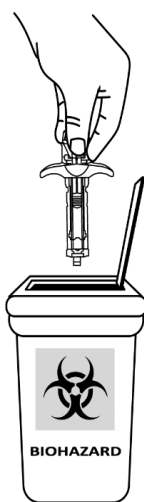
Slika 7

5. Po injiciranju

- Na mesto injiciranja za nekaj sekund pritisnite antiseptični 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 zavržete v za to namenjene posode za odstranjevanje ostrih predmetov, ki so narejene tako, da preprečujejo vbod z iglo (glejte Sliko 8). Zaradi vaše varnosti in zdravja in varnosti drugih, uporabljene brizge ne smete ponovno uporabiti. Te posode odstranite skladno z lokalnimi predpisi.
- Antiseptične zloženke in druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjske odpadke.



Slika 8

Navodilo za uporabo

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

1. Kaj je zdravilo IMULDOSA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo IMULDOSA

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo IMULDOSA

Zdravilo IMULDOSA se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg

Psoriaza s plaki

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

Zdravilo IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IMULDOSA

Ne uporabljajte zdravila IMULDOSA

- 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 IMULDOSA, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila IMULDOSA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom vsakega 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 IMULDOSA pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila IMULDOSA, zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na zdravilo IMULDOSA. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo IMULDOSA, 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, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z zdravilom IMULDOSA 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 zdravilo IMULDOSA 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo IMULDOSA.

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 psoriazo, 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 opazate 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

Zdravilo IMULDOSA ni priporočljivo za otroke s psoriazo, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom, ker ga pri tej starostni skupini še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo IMULDOSA

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 IMULDOSA vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom IMULDOSA, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, 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 zdravilu IMULDOSA, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z zdravilom IMULDOSA pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila IMULDOSA bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila IMULDOSA za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo IMULDOSA lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo IMULDOSA, 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 zdravilo IMULDOSA. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila IMULDOSA.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo IMULDOSA vsebuje polisorbata 80

Zdravilo IMULDOSA v vsaki odmerni enoti vsebuje 0,05 mg polisorbata 80 (E433), kar je enako 0,04 mg/ml.

Polisorbati lahko povzročajo alergijske reakcije. Če imate znane alergije, o tem obvestite zdravnika.

3. Kako uporabljati zdravilo IMULDOSA

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

Koliko zdravila IMULDOSA uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila IMULDOSA 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

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila IMULDOSA, približno 6 mg/kg, vaš zdravnik v obliki kapljичne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila IMULDOSA 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 IMULDOSA prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več

Psoriaza

- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila IMULDOSA, 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 manj kot 60 kg, morate uporabiti druga zdravila z ustekinumabom, saj zdravilo IMULDOSA ni na voljo za otroke s telesno maso pod 60 kg.
- Če tehtate več kot 100 kg je priporočeni odmerek zdravila IMULDOSA 90 mg.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila IMULDOSA 45 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Imuldosa, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljичne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Imuldosa 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 Imuldosa prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Kako uporabljamo zdravilo IMULDOSA

- Zdravilo IMULDOSA dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo IMULDOSA lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo IMULDOSA injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo IMULDOSA injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila IMULDOSA 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 IMULDOSA, kot bi smeli

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo IMULDOSA

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo IMULDOSA

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni 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 zdravilo IMULDOSA, 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 IMULDOSA 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) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo IMULDOSA lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, 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 zdravila IMULDOSA 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
- driska
- 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 resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila IMULDOSA 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 (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 psorizii 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 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 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 IMULDOSA

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8°C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila IMULDOSA shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30°C, največ 30 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika in datum, do katerega jo morate zavreči. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30°C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila IMULDOSA 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 nalepki 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba 1 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev hidroklorid monohidrat, polisorbat 80 (E433), saharoza in voda za injiciranje.

Izgled zdravila IMULDOSA in vsebina pakiranja

Zdravilo IMULDOSA je brezbarvna do svetlo rumena in bistra do rahlo opalescentna raztopina. 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare
Polska Sp. z.o.o. ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemska

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>

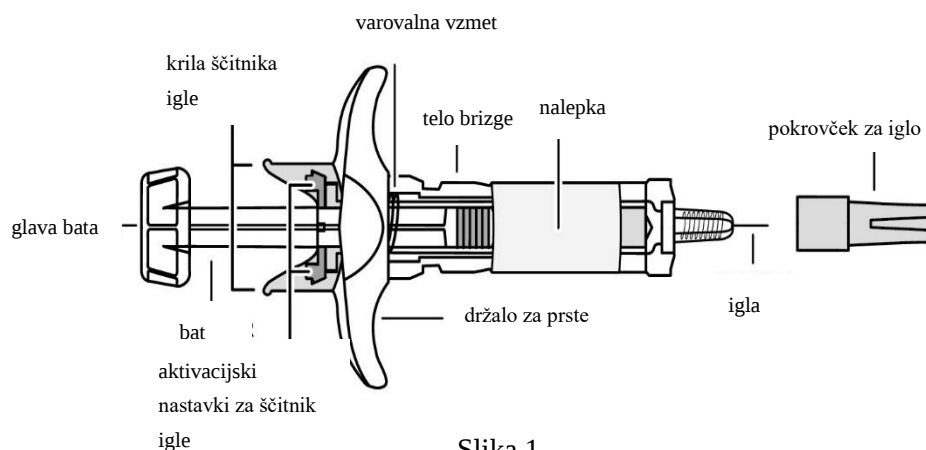
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

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 IMULDOSA injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirate zdravilo IMULDOSA. Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

- Zdravila IMULDOSA ne smete mešati z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila IMULDOSA 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). 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.
- Ne dotikajte se aktivacijskih nastavkov ščitnika igle, da ne bi prišlo do prezgodnjega prekritja igle s ščitnikom igle.

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

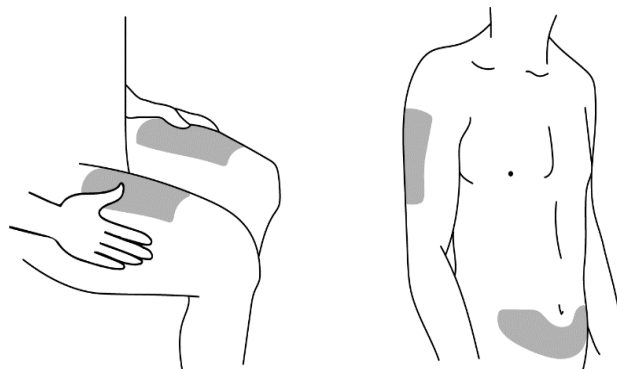
- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli eno 90 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila IMULDOSA.
- preverite, da ste iz hladilnika vzeli pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti ni pretečen,
- da napolnjena injekcijska brizga ni poškodovana,
- da je raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi brezbarvna do rumenkasta in bistra do rahlo opalescentna,
- 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.

Pripravite vse, kar boste potrebovali. Pripomočke, to je brizgo, iglo in antiseptične zložence, vato ali gazo ter vsebnik za odlaganje igel položite na čisto površino.

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

- Zdravilo IMULDOSA 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 kdo drug dal injekcijo, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket.



*Priporočena mesta za injiciranje so označena sivo.

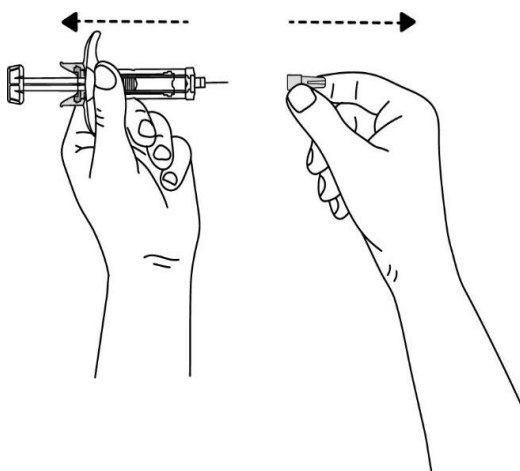
Slika 2

Pripravite mesto injiciranja

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

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 3)

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



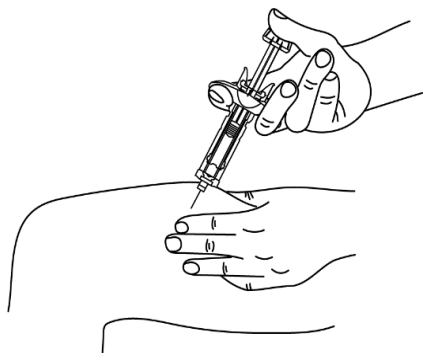
Slika 3

- V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oba sta normalna in vam ju ni treba odstraniti.
- Ne dotikajte se igle in pazite, da se z njo ničesar ne dotaknete.

- Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če vam je padla in je brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Po odstranitvi pokrovčka z igle, takoj injicirajte zdravilo.

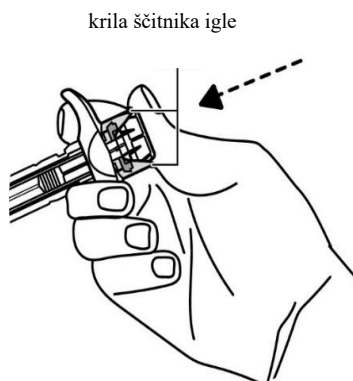
4. Injiciranje odmerka

- Napolnjeno injekcijsko 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).



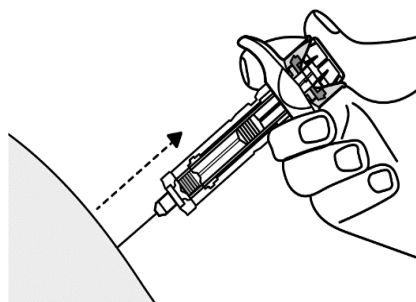
Slika 4

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



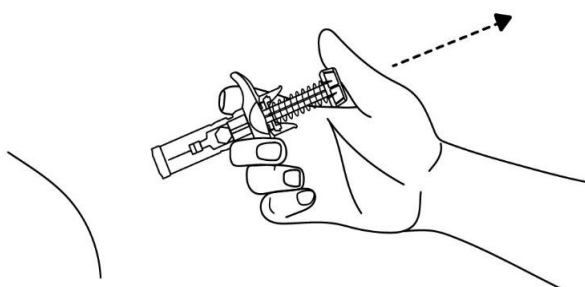
Slika 5

- 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:



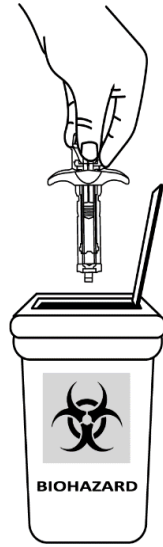
Slika 7

5. Po injiciranju

- Na mesto injiciranja za nekaj sekund pritisnite antiseptični 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 zavržete v za to namenjene posode za odstranjevanje ostrih predmetov, ki so narejene tako, da preprečujejo vbod z iglo (glejte Sliko 8). Zaradi vaše varnosti in zdravja in varnosti drugih, uporabljene brizge ne smete ponovno uporabiti. Te posode odstranite skladno z lokalnimi predpisi.
- Antiseptične zložence in druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjske odpadke.



Slika 8