

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

Pyzchiva 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 jajčnika kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Crohnova bolezen

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Crohnova bolezen

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

Telesna masa bolnika ob odmerjanju	Priporočeni odmerek ^a	Število vial zdravila Pyzchiva 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 subkutanih odmerkov glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Pyzchiva 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

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Zdravilo Pyzchiva 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 psoriazom v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, opazili hude bakterijske, glivične in virusne okužbe (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

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

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

Malignomi

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

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

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

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

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

Infuzijske reakcije

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

Dihalne

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

Kardiovaskularni dogodki

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

Cepjenja

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

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

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

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

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

Sočasno imunosupresivno zdravljenje

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

Imunoterapija

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

Huda kožna obolenja

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

Lupusne bolezni

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Vsebnost natrija

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z ustekinumabom.

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

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

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

posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki o varnosti zdravila temeljijo na stopnjah izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6709 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriaro in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 825 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki, ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni ustekinumabu najmanj 6 mesecev ali 1 leto (4577 in 3253 bolnikov s psoriaro, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom) in tisti, ki so mu bili izpostavljeni najmanj 4 ali 5 let (1482 in 838 bolnikov s psoriaro).

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

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, sinusitis 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: nosna kongestija 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, 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, hematomom, otrdelostjo tkiva, otekanjem in srbenjem), astenija

* glejte poglavje 4.4 Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

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

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6709 bolnikih, izpostavljenih 11 581 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,0 leto; 1,1 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 1,0 leto za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,91 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, pogostnost hudih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (199 hudih okužb na 11 581 bolnikov-let spremljanja) in med poročanimi hudimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

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

Malignomi

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

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6709 bolnikih, izpostavljenih 11 561 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,0 leto; 1,1 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 1,0 leto za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega

raka, so poročali pri 62 bolnikih na 11 561 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,54 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročenih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,93 [95% interval zaupanja: 0,71; 1,20], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogostejše opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate, kolorektalni rak, melanom in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,49 na 100 bolnikov-let spremljanja (56 bolnikov na 11 545 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazaloceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv pričakovanemu deležu v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne in infuzijske reakcije

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

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s 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, poročenim v študijah psorizae s plaki pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interlevkinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R β 1, ki se nahaja na površini imunskih celic, in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interlevkinov IL-12 in IL-23. Ustekinumab se ne more vezati na interlevkina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R 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 komplementa ali protiteles. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4+T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celici T pomagalki 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis 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 in 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 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

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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom (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 3). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočen intravenski indukcijski odmerek.

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

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo 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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom.

^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 ustekinumaba raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem injekcijskem peresniku).

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

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

	placebo*	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%	56% (44/78)
ki so vstopili iz študije CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63%	57% (41/72)
ki se še niso zdravili z zaviralci TNF α	49% (25/51)	65%	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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom, 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 ohranilo odziva in so lahko prešli na odmerjanje na 8 tednov. Izguba odziva je bila definirana kot vrednost indeksa CDAI ≥ 220 točk in izboljšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4% teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

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

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

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

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

Endoskopija

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, t.j. skupna ocena 5 ileo-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 povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) in SF-36 (Short Form-36). Pri bolnikih,

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

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).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Porazdelitev

Mediana 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 sistemskega očistka (CL) ustekinumaba pri bolnikih s psoriazo po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih 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 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).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

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

6.3 Rok uporabnosti

Pred redčenjem

2 leti.

Ne zamrzujte.

Po redčenju

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

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

Redčenje

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

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Pyzchiva izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2, Preglednica 1). Ena 26 ml viala zdravila Pyzchiva vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila Pyzchiva.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvezemite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Pyzchiva, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Pyzchiva odvezemite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml). Alternativno je mogoče uporabiti 250-ml vrečko za infundiranje, ki vsebuje 0,45 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje, USP.
3. Iz vsake viale izvlecite 26 ml zdravila Pyzchiva 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. Po redčenju v infuzijski vrečki je treba infundiranje zaključiti v 72 urah pri sobni temperaturi pa vse do 30 °C. Po potrebi lahko razredčeno raztopino za infundiranje do 1 meseca shranjujete pri temperaturi od 2 do 8 °C in po odstranitvi iz hladilnika pri sobni temperaturi pa vse do 30 °C dodatnih 72 ur, vključno z obdobjem infundiranja.
6. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
7. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1801/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://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

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Pyzchiva 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 CHO s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriza s plaki

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

Pediatrična psoriza s plaki

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

Psoriatični artritis (PsA)

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

Crohnova bolezen

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Psoriaza s plaki

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

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

Bolniki s telesno maso > 100 kg

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

Psoriatični artritis (PsA)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Pyzchiva 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 psoriazo, mlajših od 6 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, niso dokazali.

Pediatrični bolniki s psoriazo s plaki (stari 6 let in več)

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

Preglednica 1 Priporočeni odmerki ustekinumaba pri pediatrični psoriasi

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

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

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

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

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

Crohnova bolezen

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

Prvi subkutani 90 mg odmerek zdravila Pyzchiva 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 Pyzchiva lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Pyzchiva, 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

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

Način uporabe

Zdravilo Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 psoriaro v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, opazili hude bakterijske, glivične in virusne okužbe (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

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

Malignomi

Imunosupresivna zdravila, kot je ustekinumab, lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli ustekinumab v kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriaro 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 psoriaro, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

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

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

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

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

Dihalne

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

Kardiovaskularni dogodki

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

Cepjenja

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

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

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

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

Sočasno imunosupresivno zdravljenje

Varnost in učinkovitost ustekinumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, v študijah psoriaze nista bili ovrednoteni. V študijah psoriatičnega artritisa sočasno jemanje MTX ni vplivalo na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in

ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. Če razmišljate o sočasni uporabi drugih imunosupresivov in ustekinumaba ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo ustekinumaba, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

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

Huda kožna obolenja

Pri bolnikih s psoriazo so po zdravljenju z ustekinumabom poročali o eksfoliativnem dermatitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s psoriazo s plaki se med potekom bolezni lahko razvije eritrodermična 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 ustekinumabom ukiniti.

Lupusne bolezni

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z ustekinumabom.

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

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 psoriazo (vključno s paracetamolom, ibuprofenom, acetilsalicilno kislino, metforminom, atorvastatinom in levotiroksinom), na farmakokinetiko ustekinumaba. Znakov medsebojnih delovanj z omenjenimi zdravili pri njihovi sočasni uporabi niso našli. Osnova za to analizo je bila, da so najmanj 100 bolnikov (> 5 % preučevane populacije) sočasno zdravili z omenjenimi zdravili najmanj 90 % trajanja študije. Sočasna uporaba MTX, NSAID, 6-merkaptopurina, azatioprina in peroralnih kortikosteroidov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom ali predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF α pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo ali predhodna izpostavljenost biološkemu zdravilu (zaviralcem TNF α in/ali vedolizumabu) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka (> 5 %) v nadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa z ustekinumabom pri odraslih sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitve zdravljenja v študiji. Najhujši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4).

Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazjo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki o varnosti zdravila temeljijo na stopnjah izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6709 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriazjo in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 825 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki, ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni ustekinumabu najmanj 6 mesecev ali 1 leto (4577 in 3253 bolnikov s psoriazjo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom) in tisti, ki so mu bili izpostavljeni najmanj 4 ali 5 let (1482 in 838 bolnikov s psoriazjo).

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

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, sinusitis 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: nosna kongestija Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica Zelo redki: organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti: driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna psoriza, 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, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile pogostnosti okužb in hudih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Hude okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 hudih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 hudih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6709 bolnikih, izpostavljenih 11 581 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,0 leto; 1,1 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 1,0 leto za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,91 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, pogostnost hudih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (199 hudih okužb na 11 581 bolnikov-let spremljanja) in med poročanimi hudimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

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

Malignomi

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

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6709 bolnikih, izpostavljenih 11 561 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,0 leto; 1,1 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 leta za študije Crohnove bolezni in 1,0 leto za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega raka, so poročali pri 62 bolnikih na 11 561 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,54 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročenih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,93 [95 % interval zaupanja: 0,71; 1,20], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogostejše opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate, kolorektalni rak, melanom in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,49 na 100 bolnikov-let spremljanja (56 bolnikov na 11 545 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv pričakovanemu deležu v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne reakcije

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

Pediatrična populacija

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interlevkinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R β 1, ki se nahaja na površini imunskih celic in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interlevkinov IL-12 in IL-23. Ustekinumab se ne more vezati na interlevkina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R 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 komplementa ali protiteles. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4+T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celic T pomagalk 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 in 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 psoriaro, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka proti-pneumokoknih in proti-tetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejela ustekinumab in kontrolni skupini, podobna.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriaro s plaki (odrasli bolniki)

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

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

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

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

V 1. in 2. študiji psoriaze so bile začetne značilnosti bolezni na splošno enake pri vseh terapevtskih skupinah. Mediana indeksa PASI na začetku študije je bila od 17 do 18, mediana ocene prizadete telesne površine (Body Surface Area-BSA) na začetku študije je bila ≥ 20 , mediana dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index - DLQI) se je gibala v razponu od 10 do 12. Približno ena tretjina preiskovancev v 1. študiji psoriaze in ena četrtnina preiskovancev v 2. študiji

psoriaze je imela psoriatični artritis (Psoriatic Arthritis-PsA). Značilnosti bolezni so bile podobne tudi v 3. študiji psoriaze.

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

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

	12. teden 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 odmerek 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 ≥ 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 prejemanje 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 artritisa			2. študija psoriatičnega artritisa		
	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 $p = \text{NS}$

^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 artritismom je zdravljenje z ustekinumabom izboljšalo oceno po Bathovem indeksu aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za 50% in 70% v primerjavi s placebom po 24 tednih.

Odzivi v skupinah bolnikov, ki so prejemale ustekinumab so bili podobni odzivu pri bolnikih, ki so/niso prejeli MTX sočasno in so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Bolniki, ki so že bili

zdravljeni z zaviralci TNF α in so prejeli ustekinumab so po 24 tednih zdravljenja dosegli večji odziv v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (odziv ACR 20 v 24. tednu za 45 mg in 90 mg je bil 37% in 34%, v primerjavi s 15% pri placebo; $p < 0,05$). Odzivi so se ohranili do 52. tedna.

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

Radiografski odziv

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

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

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

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

Pediatrična populacija

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

Pediatrična psoriaza s plaki

Ustekinumab je dokazano izboljšal znake in simptome ter z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatričnih bolnikih s psoriazom 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 psoriazom 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 psoriaze 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 psoriaze (CADMUS) (12-17 let)			
	12. teden		52. teden
	placebo	priporočeni odmerek ustekinumaba	priporočeni odmerek 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 kažeta, 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.

^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 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 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 psoriarze 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 psoriarze (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 zdravila (UNITI-1 in UNITI-2), ki jima je sledila 44-tedenska randomizirana študija odtegnitve zdravljenja in vzdrževanja odgovora pri subkutanem odmerjanju (IM-UNITI), kar skupaj predstavlja 52 tednov zdravljenja.

V 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 zdravila Pyzchiva 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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom (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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom.

^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 prejemale ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 9).

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

	placebo* 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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom, 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 prejemale zdravljenje z ustekinumabom, jih je večina vzdrževala klinično remisijo in odziv na zdravljenje do 252. tedna, kar velja za bolnike z neuspešnim zdravljenjem z zaviralci TNF in za bolnike z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili.

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

Endoskopija

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

Bolezen s fistulami

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

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).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih preiskovancih je bila mediana časa do doseganja največje serumske koncentracije (t_{max}) po enkratni 90 mg subkutani injekciji zdravila 8,5 dni. Mediane vrednosti t_{max} za ustekinumab, po enkratni subkutani injekciji bodisi 45 mg ali 90 mg zdravila, pri bolnikih s 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 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 sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriazo, po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih 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. Pri bolnikih s psoriazo so po dajanju začetnih subkutanih odmerkov v 0. in 4. tednu in kasnejšem prejemanju odmerkov na 12 tednov bile serumske koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene do 28. tedna. Mediana najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se je gibala od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) in od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Pri subkutani uporabi ustekinumaba na 12 tednov ni bilo opaznega povečevanja njegove serumske koncentracije s časom.

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

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

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

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so bile glede na podatke na osnovi opazovanj in rezultate analize populacijske farmakokinetike koncentracije ustekinumaba v serumu sčasoma nižje pri randomiziranih preiskovancih, pri katerih je prišlo do izgube odziva na zdravljenje, napram tistim preiskovancem, pri katerih do izgube odziva ni prišlo. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo prilagajanje odmerjanja s shemo 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 specifične študije niso bile opravljene.

Farmakokinetika ustekinumaba je bila pri bolnikih s psoriazo 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 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.

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

Biološka uporabnost ustekinumaba po uporabi z injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom je bila primerljiva.

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

Regulacija encimov CYP450

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
42 mesecev

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
42 mesecev

Posamezne napolnjene injekcijske brizge se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 30 °C, za največ enkratno obdobje do 35 dni, v originalni škatli, za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatli na predvideno mesto zapišite datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga prvič vzeta iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega obdobja lahko zdravilo enkrat daste nazaj v hladilnik in ga tam shranjujete do roka uporabnosti. Če se zdravila ne porabi v največ 35 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi ali če med tem časom preteče rok uporabnosti, je napolnjeno injekcijsko brizgo potrebno zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml raztopine v 1 ml injekcijski brizgi (steklo tipa I) s 13-mm (1/2-palčno) iglo 29 G iz nerjavečega jekla, pokrovčkom iz gume in zaporko iz bromobutilne gume. Brizga je opremljena z varovalom.

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 ml raztopine v 1 ml injekcijski brizgi (steklo tipa I) s 13-mm (1/2-palčno) iglo 29 G iz nerjavečega jekla, pokrovčkom iz gume in zaporko iz bromobutilne gume. Brizga je opremljena z varovalom. Zdravilo Pyzchiva je na voljo v pakiranju z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Pyzchiva ne smete stresati. Pred subkutanim injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo rumena ter lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Ta videz ni nenavaden za vodne raztopine beljakovin. Zdravila ne smete uporabljati, če je raztopina obarvana ali motna ali če so v njej vidni tuji delci. Pred dajanjem mora zdravilo Pyzchiva doseči sobno temperaturo (približno pol ure na sobni temperaturi). Podrobnejša navodila so navedena v navodilu za uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/24/1801/001

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/24/1801/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://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

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
En napolnjen injekcijski peresnik 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 CHO s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
raztopina za injiciranje

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
raztopina za injiciranje

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki

Zdravilo Pyzchiva 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).

Psoriatični artritis (PsA)

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

Crohnova bolezen

Zdravilo Pyzchiva je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali

zdravljenja s konvencionalnimi zdravili ali zdravljenja z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α) oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Psoriaza s plaki

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

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

Bolniki s telesno maso > 100 kg

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

Psoriatični artritis (PsA)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Pyzchiva 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 psoriazjo, mlajših od 6 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, niso dokazali. Napolnjenega injekcijskega peresnika niso preučevali pri pediatrični populaciji, zato njegova uporaba ni priporočljiva pri pediatričnih bolnikih. Za odmerjanje in način uporabe pri pediatričnih bolnikih s psoriazjo, starih 6 let in več, glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za napolnjeno injekcijsko brizgo.

Crohnova bolezen

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

Prvi subkutani 90 mg odmerek zdravila Pyzchiva 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 Pyzchiva lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Pyzchiva, bo morda treba zmanjšati odmere 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

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

Način uporabe

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

Po ustreznem usposabljanju o subkutnem injiciranju si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 psoriaro v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, opazili hude bakterijske, glivične in virusne okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah, kar vključuje reaktivacijo tuberkuloze, druge oportunistične bakterijske okužbe (med drugim atipično mikobakterijsko okužbo, listerijski meningitis, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunistične

glivične okužbe, oportunistične virusne okužbe (med drugim encefalitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitske okužbe (med drugim očesno toksoplazmozo).

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

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

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

Malignomi

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

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

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

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

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

Dihalne

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

Kardiovaskularni dogodki

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

Cepjenja

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

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

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

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

Sočasno imunosupresivno zdravljenje

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

Imunoterapija

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

Huda kožna obolenja

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

Lupusne bolezni

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

V kliničnih študijah odobrenih indikacij pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so prejemali 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z ustekinumabom.

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

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 ulceroznim kolitisom ali predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF α pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo ali predhodna izpostavljenost biološkimi zdravili (zaviralcem TNF α in/ali vedolizumabu) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba.

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 in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost in učinkovitost ustekinumaba (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki o varnosti zdravila temeljijo na stopnjah izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6709 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriaro in/ali psoriatičnim artritism, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 825 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki, ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni ustekinumabu najmanj 6 mesecev ali 1 leto (4577 in 3253 bolnikov s psoriaro, psoriatičnim artritism, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom) in tisti, ki so mu bili izpostavljeni najmanj 4 ali 5 let (1482 in 838 bolnikov s psoriaro).

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

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

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6709 bolnikih, izpostavljenih 11 581 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,0 leto; 1,1 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 1,0 leto za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,91 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, pogostnost hudih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (199 hudih okužb na 11 581 bolnikov-let spremljanja) in med poročanimi hudimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

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

Malignomi

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

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6709 bolnikih, izpostavljenih 11 561 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,0 leto; 1,1 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 leta za študije Crohnove bolezni in 1,0 leto za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega raka, so poročali pri 62 bolnikih na 11 561 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,54 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročenih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,93 [95 % interval zaupanja: 0,71; 1,20], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogostejše opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate, kolorektalni rak, melanom in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,49 na 100 bolnikov-let spremljanja (56 bolnikov na 11 545 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 psoriaro s plaki, stari 6 let in več

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interlevkinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R β 1, ki se nahaja na površini imunskih celic in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interlevkinov IL-12 in IL-23. Ustekinumab se ne more vezati na interlevkina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R 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. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4+T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celici T pomagalki 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis 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 in 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

Psoriaza 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 psoriazo 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 psoriazo s plaki, ki se na zdravljenje s ciklosporinom, MTX ali PUVA niso odzvali v zadostni meri, ga niso prenašali ali je bilo le-to kontraindicirano.

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

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

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

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

Primarni končni rezultat v teh študijah je bil delež bolnikov, ki so od začetka študije do 12. tedna dosegli odziv PASI 75 (glejte preglednici 2 in 3).

Preglednica 2: 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 odmerek 45 mg ali 90 mg ustekinumaba v primerjavi s placebom (PBO).

^b PGA = zdravnikova splošna ocena (Physician Global Assessment)

Preglednica 3: 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 prejemanje 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 prejemanje 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 prejemanje placeba, po ≥ 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 prejemale 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 artritism brez revmatoidnih vozličev (39%), spondilitisom s perifernim artritism (28%), asimetričnim perifernim artritism (21%), distalnimi interfalangealnimi zapleti (12%) in artritism 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 4 spodaj.

Preglednica 4: Število bolnikov, ki so v 1. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT I) in v 2. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT II) po 24 tednih dosegli klinični odziv

	1. študija psoriatičnega artritisa			2. študija psoriatičnega artritisa		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
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 $p = \text{NS}$

^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 artritismom je zdravljenje z ustekinumabom izboljšalo oceno po Bathovem indeksu aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za 50% in 70% v primerjavi s placebom po 24 tednih.

Odzivi v skupinah bolnikov, ki so prejemale ustekinumab so bili podobni odzivu pri bolnikih, ki so/niso prejeli MTX sočasno in so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Bolniki, ki so že bili

zdravljeni z zaviralci TNF α in so prejeli ustekinumab so po 24 tednih zdravljenja dosegli večji odziv v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (odziv ACR 20 v 24. tednu za 45 mg in 90 mg je bil 37% in 34%, v primerjavi s 15% pri placebo; $p < 0,05$). Odzivi so se ohranili do 52. tedna.

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

Radiografski odziv

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

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

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

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z juvenilnim idiopatskim artritisom. Napolnjenega injekcijskega peresnika niso preučevali pri pediatrični populaciji s psoriazom, zato njegova uporaba ni priporočljiva pri pediatričnih bolnikih.

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 ustekinumaba 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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom (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 5). 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 5: 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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom.

^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 prejemale ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 6).

Preglednica 6: 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 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 zdravljenje s konvencionalnim zdravilom, 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 prejemale zdravljenje z ustekinumabom, jih je večina vzdrževala klinično remisijo in odziv na zdravljenje do 252. tedna, kar velja za bolnike z neuspešnim zdravljenjem z zaviralci TNF in za bolnike z neuspešnim zdravljenjem s konvencionalnimi zdravili.

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

Endoskopija

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

Bolezen s fistulami

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) in SF-36 (Short Form-36). Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bilo v študijah UNITI-1 in UNITI-2 po 8 tednih statistično značilno večje in klinično pomembno izboljšanje po vprašalniku IBDQ in SF-36 povzetek ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score); ter SF-36 povzetek ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) v študiji UNITI-2, v primerjavi s 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. Napolnjenega injekcijskega peresnika niso preučevali pri pediatrični populaciji, zato njegova uporaba ni priporočljiva pri pediatričnih bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriazo, po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih 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. Pri bolnikih s psoriazo so po dajanju začetnih subkutanih odmerkov v 0. in 4. tednu in kasnejšem prejemanju odmerkov na 12 tednov bile serumske koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene do 28. tedna. Mediana najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se je gibala od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) in od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Pri subkutani uporabi ustekinumaba na 12 tednov ni bilo opaznega povečevanja njegove serumske koncentracije s časom.

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

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

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

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so bile glede na podatke na osnovi opazovanj in rezultate analize populacijske farmakokinetike koncentracije ustekinumaba v serumu sčasoma nižje pri randomiziranih preiskovancih, pri katerih je prišlo do izgube odziva na zdravljenje, napram tistim preiskovancem, pri katerih do izgube odziva ni prišlo. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo prilagajanje odmerjanja s shemo 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 specifične študije niso bile opravljene.

Farmakokinetika ustekinumaba je bila pri bolnikih s psoriazo 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 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.

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

Biološka uporabnost ustekinumaba po uporabi z injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom je bila primerljiva.

Napolnjenega injekcijskega peresnika niso preučevali pri pediatrični populaciji, zato njegova uporaba ni priporočljiva pri pediatričnih bolnikih.

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).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80 (E 433)
saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
42 mesecev

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
42 mesecev

Posamezne napolnjene injekcijske peresnike se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 30 °C, za največ enkratno obdobje do 35 dni, v originalni škatli, za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatli na predvideno mesto zapišite datum, ko je bil napolnjen injekcijski peresnik prvič vzet iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega obdobja lahko zdravilo enkrat daste nazaj v hladilnik in ga tam shranjujete do roka uporabnosti. Če se zdravila ne porabi v največ 35 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi ali če med tem časom preteče rok uporabnosti, je napolnjeni injekcijski peresnik potrebno zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je potrebno, se lahko posamezne napolnjene injekcijske peresnike shranjuje pri sobni temperaturi do 30 °C (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,5 ml raztopine v 1 ml injekcijski brizgi (steklo tipa I) s 13-mm (1/2-palčno) iglo 29 G iz nerjavečega jekla, vgrajeno v napolnjen injekcijski peresnik z varovalom igle.

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 ml raztopine v 1 ml injekcijski brizgi (steklo tipa I) s 13-mm (1/2-palčno) iglo 29 G iz nerjavečega jekla, vgrajeno v napolnjen injekcijski peresnik z varovalom igle.

Zdravilo Pyzchiva je na voljo v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku zdravila Pyzchiva ne smete stresati. Pred subkutanim injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo rumena ter lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Ta videz ni nenavaden za vodne raztopine beljakovin. Zdravila ne smete uporabljati, če je raztopina obarvana ali motna ali če so v njej vidni tuji delci. Pred dajanjem mora zdravilo Pyzchiva doseči sobno temperaturo (približno pol ure na sobni temperaturi). Podrobnejša navodila so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Pyzchiva ne vsebuje konzervansov, zato neporabljenega zdravila, ki ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku, ne smete uporabiti. Zdravilo Pyzchiva je na voljo v sterilnem napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo. Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete ponovno uporabiti. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
EU/1/24/1801/004

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
EU/1/24/1801/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 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. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

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

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Pyzchiva 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA 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

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

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

EU/1/24/1801/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

BESEDILO NA NALEPKI VIALE (130 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pyzchiva 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ustekinumab

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba po redčenju
Ne stresajte.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

130 mg/26 ml

6. DRUGI PODATKI

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

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP
Zabeležite datum odvzema iz hladilnika.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 35 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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

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

EU/1/24/1801/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyzchiva 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

Pyzchiva 45 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

45 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

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

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP
Zabeležite datum odvzema iz hladilnika.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 35 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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

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

EU/1/24/1801/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Pyzchiva 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

Pyzchiva 90 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

90 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Pyzchiva 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
45 mg/0,5 ml
1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP
Zabeležite datum odvzema iz hladilnika.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 35 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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

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

EU/1/24/1801/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyzchiva 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 NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (45 mg)

2. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pyzchiva 45 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

45 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (90 mg)****2. IME ZDRAVILA**

Pyzchiva 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
90 mg/1 ml
1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP
Zabeležite datum odvzema iz hladilnika.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 35 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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

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

EU/1/24/1801/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Pyzchiva 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 NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (90 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pyzchiva 90 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

90 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pyzchiva 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ustekinumab

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

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

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Pyzchiva in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Pyzchiva

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Pyzchiva

Zdravilo Pyzchiva se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni - pri odraslih

Crohnova bolezen

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pyzchiva

Ne uporabljajte zdravila Pyzchiva

- 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 Pyzchiva posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na hude neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Pyzchiva, zdravniku povejte:

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

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

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

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Pyzchiva

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 Pyzchiva vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva).

- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Pyzchiva, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Živa cepiva za vašega v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu otroka niso priporočljiva, če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Pyzchiva vsebuje natrij

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

Zdravilo Pyzchiva vsebuje polisorbata 80 (E433)

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

3. Kako vam bodo injicirali zdravilo Pyzchiva

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

Zdravilo Pyzchiva 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje vam bo dal zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija), ki bo trajala najmanj eno uro. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

Koliko zdravila Pyzchiva uporabimo

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

Kako uporabljamo zdravilo Pyzchiva

- Prvi odmerek zdravila Pyzchiva 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 Pyzchiva, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Pyzchiva

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Hudi neželeni učinki

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

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

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

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

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejemali 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 Pyzchiva ne smete več uporabljati.

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

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela ter prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

- Občasno je vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

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

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

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

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

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v 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 s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pyzchiva

- Zdravilo Pyzchiva 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje boste prejeli v bolnišnici ali na kliniki in vam ga ne bo treba shranjevati ali z njim rokovati.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo zdravila Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva

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

Izgled zdravila Pyzchiva in vsebina pakiranja

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

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

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost:

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

Navodila za redčenje

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

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Pyzchiva izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.1, Preglednica 1). Ena 26 ml viala zdravila Pyzchiva vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila Pyzchiva.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvzemite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Pyzchiva, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Pyzchiva odvzemite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml). Alternativno je mogoče uporabiti 250 ml vrečko za infundiranje, ki vsebuje 0,45 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje, USP.
3. Iz vsake viala izvlecite 26 ml zdravila Pyzchiva in jih dodajte v infuzijsko vrečko. Končni volumen v infuzijski vrečki mora biti 250 ml. Nežno premešajte.
4. Pred odmerjanjem preverite izgled razredčene raztopine. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
5. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure. Infundiranje je treba zaključiti v 72 urah po redčenju v infuzijski vrečki. Po potrebi lahko razredčeno raztopino za infundiranje do 1 meseca shranjujete pri temperaturi od 2 do 8 °C in po odstranitvi iz hladilnika pri sobni temperaturi pa vse do 30 °C dodatnih 72 ur, vključno z obdobjem infundiranja.
6. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).

7. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Shranjevanje

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

Navodilo za uporabo

Pyzchiva 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 Pyzchiva dajal otroku vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Pyzchiva in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Pyzchiva

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Pyzchiva

Zdravilo Pyzchiva 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

Psoriaza s plaki

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

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

Zdravilo Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pyzchiva

Ne uporabljajte zdravila Pyzchiva

- 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 Pyzchiva posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na hude neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Pyzchiva, zdravniku povejte:

- Če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na ustekinumab. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- Če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi ustekinumab, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- Če ste se že zdravili zaradi psoriaze z drugimi **biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- Če imate ali ste nedavno imeli **okužbo**.
- Če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.
- Če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega **artritis**a, na primer drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z ustekinumabom ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.

- **Če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij.** Ni znano ali ustekinumab lahko vpliva na to.
- **Če ste stari 65 let ali več,** ste lahko bolj dovzetni za okužbe.

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

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 opazite bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Pyzchiva

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 Pyzchiva vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Pyzchiva, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Pyzchiva vsebuje polisorbata 80 (E433)

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

3. Kako uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

Koliko zdravila Pyzchiva uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Pyzchiva je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko prejmejo 90 mg namesto 45 mg.
- Po začetnemu 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 Pyzchiva, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljicne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste čez 8 tednov prejeli naslednji odmerek, 90 mg zdravila Pyzchiva, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov, v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Pyzchiva prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več

Psoriaza

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

Kako uporabljamo zdravilo Pyzchiva

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Pyzchiva

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Hudi neželeni učinki

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

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

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

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

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Pyzchiva 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).

Ustekinumab lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo hude, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z

ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

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

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

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

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

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

Redki neželeni učinki (pojavi 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 s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pyzchiva

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijskih brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Pyzchiva shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C, največ 35 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega obdobja lahko zdravilo enkrat daste nazaj v hladilnik in ga tam shranjujete do roka uporabnosti. Če brizge ne uporabite v največ 35 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljen 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 Pyzchiva

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

Izgled zdravila Pyzchiva in vsebina pakiranja

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

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

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sledljivost:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

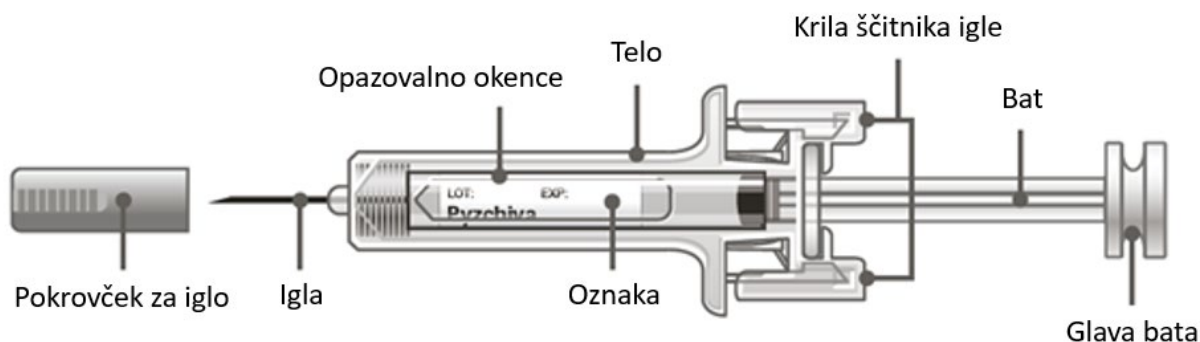
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za injiciranje zdravila

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

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

Slika 1: Napolnjena injekcijska brizga



Slika 1

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

Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

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

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

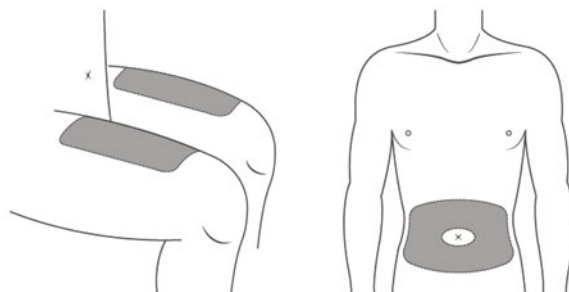
- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
 - Če je vaš odmerek 45 mg, boste prejeli eno 45 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Pyzchiva.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dve 45 mg napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Pyzchiva in si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

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

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

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



* Priporočena mesta za injiciranje so označena sivo.

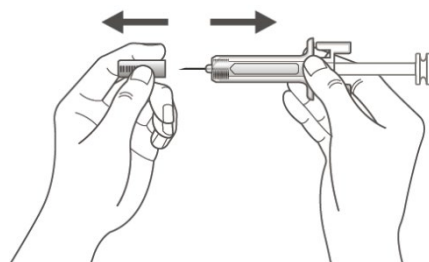
Slika 2

Pripravite mesto injiciranja

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

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 3)

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



Slika 3

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

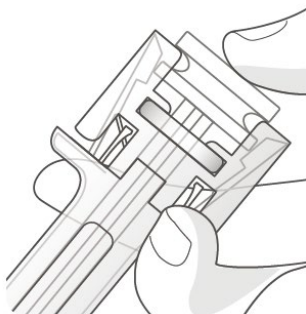
4. Injiciranje odmerka:

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



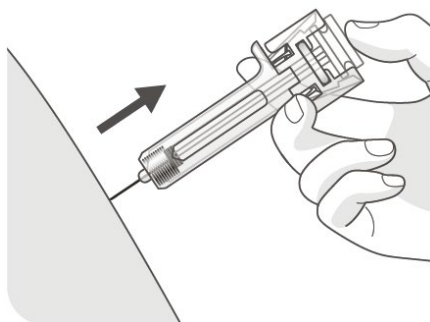
Slika 4

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



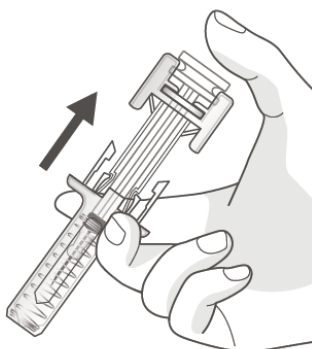
Slika 5

- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlcite 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 z varovalom, kot je prikazano na Sliki 7:



Slika 7

5. Po injiciranju:

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

6. Odstranjevanje:

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



Slika 8

Navodilo za uporabo

Pyzchiva 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 Pyzchiva dajal otroku vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Pyzchiva in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Pyzchiva

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Pyzchiva

Zdravilo Pyzchiva 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

Psoriaza s plaki

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

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

Zdravilo Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pyzchiva

Ne uporabljajte zdravila Pyzchiva

- 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 Pyzchiva, posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na hude neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Pyzchiva, zdravniku povejte:

- Če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na ustekinumab. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- Če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi ustekinumab, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- Če ste se že zdravili zaradi psoriaze z drugimi **biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- Če imate ali ste nedavno imeli **okužbo**.
- Če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.
- Če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega **artritis**a, na primer drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z ustekinumabom ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.

- **Če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij.** Ni znano ali ustekinumab lahko vpliva na to.
- **Če ste stari 65 let ali več.** Lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

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

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

Otroci in mladostniki

Ustekinumab ni priporočljivo uporabljati za otroke s psoriazom, mlajše od 6 let, ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Pyzchiva

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 Pyzchiva vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Pyzchiva, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Pyzchiva vsebuje polisorbat 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi (1 ml), kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

Koliko zdravila Pyzchiva uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

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

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več

Psoriaza

- Zdravilo Pyzchiva ni namenjeno pediatričnim bolnikom s psoriazo s plaki in telesno maso pod 60 kg, saj je zdravilo Pyzchiva na voljo samo v obliki 45 mg in 90 mg napolnjene injekcijske brizge za subkutano injiciranje. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z ustekinumabom, ki imajo na voljo tako možnost.
- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Pyzchiva, vključno s količino zdravila (volumnom), ki ga je treba injicirati, da boste prejeli pravi odmerek. Pravi odmerek za vas je odvisen od vaše telesne mase v času odmerka.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek 45 mg zdravila Pyzchiva.
- Če tehtate več kot 100 kg je priporočeni odmerek zdravila Pyzchiva 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Kako uporabljamo zdravilo Pyzchiva

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Pyzchiva

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Hudi neželeni učinki

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

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

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

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

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Pyzchiva 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).

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

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

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

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

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

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

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

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Pyzchiva

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijskih brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Pyzchiva shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30 °C, največ 35 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega obdobja lahko zdravilo enkrat daste nazaj v hladilnik in ga tam shranjujete do roka uporabnosti. Če brizge ne uporabite v največ 35 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba 1 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije.

Izgled zdravila Pyzchiva in vsebina pakiranja

Zdravilo Pyzchiva je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje. Raztopina lahko vsebuje nekaj majhnih, prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo z 1 ml

stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 odmerkom. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

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

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sledljivost:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

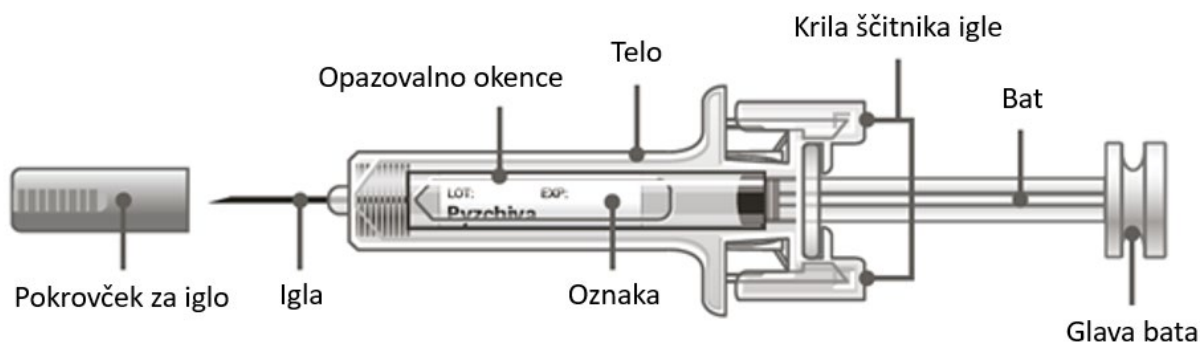
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za injiciranje zdravila

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

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

Slika 1: Napolnjena injekcijska brizga



Slika 1

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

Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

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

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli eno 90 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Pyzchiva.
- preverite, da ste iz hladilnika vzeli pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti ni pretečen,
- da napolnjena injekcijska brizga ni poškodovana,
- da je raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi bistra in brezbarvna do rumenkasta,
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni spremenila barve ali je motna, da ne vsebuje tujih delcev in
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni zmrznjena.

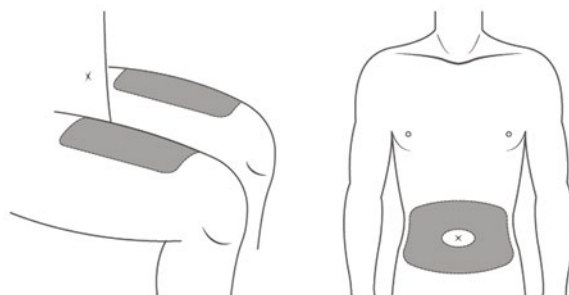
Na čisto površino pripravite vse, kar boste potrebovali: brizgo, iglo, alkoholne zložence, vato ali gazo ter vsebnik za ostre predmete.

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

- Zdravilo Pyzchiva dajemo z injiciranjem pod kožo (subkutano).

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



* Priporočena mesta za injiciranje so označena sivo.

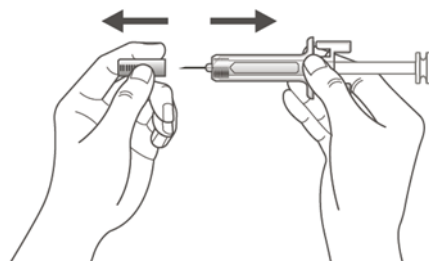
Slika 2

Prpravite mesto injiciranja

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

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 3)

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



Slika 3

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

4. Injiciranje odmerka:

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



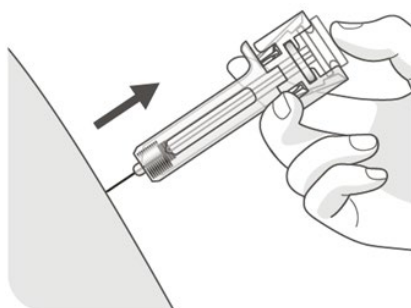
Slika 4

- Injicirajte vse zdravilo, tako da pritiskate na bat, dokler glava bata ni potisnjena do konca, med krila varovala igle (glejte Sliko 5).



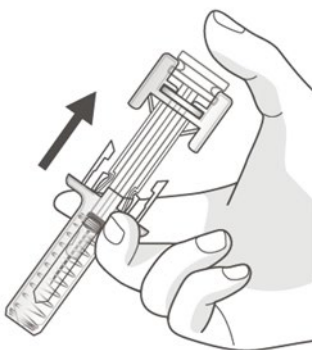
Slika 5

- 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 z varovalom, kot je prikazano na Sliki 7:



Slika 7

5. Po injiciranju:

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

6. Odstranjevanje:

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



Slika 8

Navodilo za uporabo

Pyzchiva 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.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Pyzchiva in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Pyzchiva

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Pyzchiva

Zdravilo Pyzchiva, ki se daje z napolnjenim injekcijskim peresnikom, se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- psoriaza s plaki pri odraslih
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih

Psoriaza s plaki

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

Zdravilo Pyzchiva, ki se daje z napolnjenim injekcijskim peresnikom, se uporablja 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.

Psoriatični artritis

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pyzchiva

Ne uporabljajte zdravila Pyzchiva

- 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 Pyzchiva posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na hude neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Pyzchiva, zdravniku povejte:

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

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

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

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

Ustekinumab v napolnjenem injekcijskem peresniku ni priporočljiv za otroke in mladostnike s psoriazjo, mlajše od 18 let, ker njegove uporabe pri tej starostni skupini niso preučili. Pri otrocih, starih 6 let in več, in mladostnikih s psoriazjo je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo ali vialo.

Ustekinumab ni priporočljiv za uporabo pri otrocih in mladostnikih s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, mlajših od 18 let, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Pyzchiva

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 Pyzchiva vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Pyzchiva, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Pyzchiva vsebuje polisorbat 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E433) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku

(1 ml), kar je enako 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

Koliko zdravila Pyzchiva uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriza ali psoriatični artritis

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

Kako uporabljamo zdravilo Pyzchiva

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Pyzchiva

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Hudi neželeni učinki

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

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

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

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

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Pyzchiva 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).

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

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

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

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

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

Drugi neželeni učinki

Pogosti: neželeni učinki (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 psoriji z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriza)
- luščenje kože
- akne

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

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

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Pyzchiva

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Pyzchiva shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C, največ 35 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjen injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega obdobja lahko zdravilo enkrat daste nazaj v hladilnik in ga tam shranjujete do roka uporabnosti. Če injekcijskega peresnika ne uporabite v največ 35 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku, 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 Pyzchiva

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

Izgled zdravila Pyzchiva in vsebina pakiranja

Zdravilo Pyzchiva je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje. Raztopina lahko vsebuje nekaj majhnih, prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo, z 1 ml steklenim napolnjenim injekcijskim peresnikom z 1 odmerkom. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

Sledljivost:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

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

NAVODILO ZA UPORABO
Pyzchiva
(ustekinumab)
za subkutano uporabo
Napolnjen injekcijski peresnik

Navodila za injiciranje zdravila Pyzchiva z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika.

Pred začetkom uporabe zdravila Pyzchiva preberite ta navodila. Zdravstveni delavec vam mora pokazati, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Pyzchiva.

Če si sami ne morete dati injekcije:

- za pomoč prosite zdravstvenega delavca ali
- za pomoč pri dajanju injekcij prosite osebo, ki jo je usposobil zdravstveni delavec.

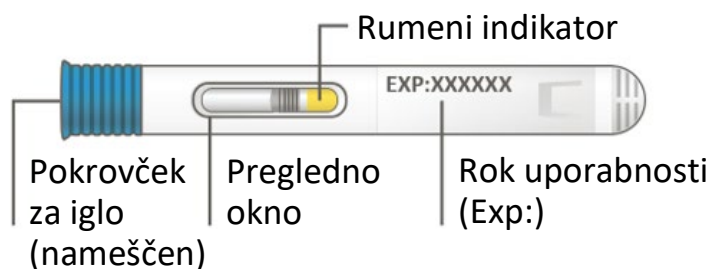
Ne poskušajte sami injicirati zdravila Pyzchiva, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako injicirati zdravilo Pyzchiva.

Potrebuje pomoč?

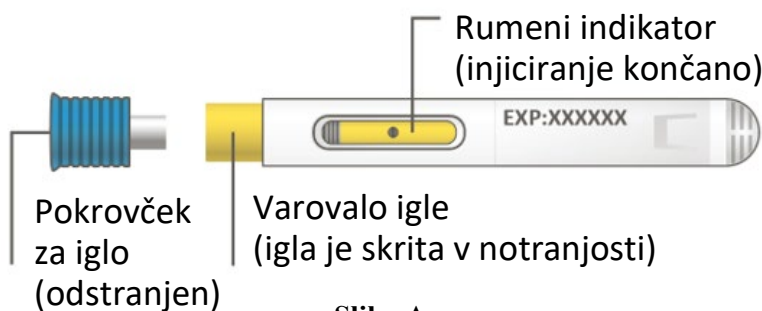
Pokličite zdravnika, da se pogovorite o vseh vprašanjih, ki jih morda imate. Za dodatno pomoč ali posredovanje vaših povratnih informacij, v Navodilu za uporabo poiščite kontaktne podatke predstavništva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v svoji državi.

Prikaz delov:

Pred uporabo



Po uporabi



Slika A

Pomembne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred injiciranjem zdravila Pyzchiva

- **Samo za subkutano injiciranje** (injicirajte neposredno pod kožo)
- **Ne odstranite pokrovčka za iglo, dokler niste pripravljeni na injiciranje.**
- **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete stresati.** Stresanje napolnjenega injekcijskega peresnika lahko poškoduje zdravilo Pyzchiva.

Shranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva:

- Zdravilo Pyzchiva shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Zdravilo Pyzchiva shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo ali fizičnimi poškodbami.
- Če je potrebno, lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Pyzchiva shranjujete

pri sobni temperaturi do največ 30 °C, največ 1 mesec, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjen injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika. Zdravilo lahko kadar koli do konca tega obdobja enkrat postavite nazaj v hladilnik in ga tam shranjujete do izteka roka uporabnosti. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite v največ 1 mesecu shranjevanja pri sobni temperaturi ali do originalnega roka uporabnosti, ga morate zavreči. Zdravila Pyzchiva **ne** shranjujte v izjemni vročini ali mrazu.

- Ne zamrzujte.

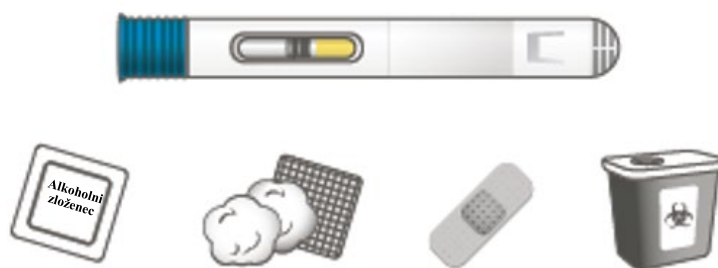
Priprava na injiciranje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva

Korak 1: Pred začetkom preverite škatlo in se prepričajte, da je odmerek pravilen. Zdravnik vam bo predpisal odmerek 45 mg ali 90 mg.

- Če je vaš odmerek 45 mg, boste prejeli en 45-mg napolnjen injekcijski peresnik.
- Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli en 90-mg napolnjen injekcijski peresnik ali dva 45-mg napolnjena injekcijska peresnika. Če za odmerek 90 mg prejmete dva 45-mg napolnjena injekcijska peresnika, boste morali zdravilo injicirati dvakrat zaporedoma.

Korak 2: Pripravite material

- **Korak 2.1:** Izberite dobro osvetljeno, čisto in ravno delovno površino.
- **Korak 2.2:** Pripravite material, ki ga potrebujete za pripravo in injiciranje (slika B).
- Potrebovali boste naslednji material.
 - Priloženo v škatli:
 - napolnjen injekcijski peresnik zdravila Pyzchiva
 - Ni priloženo v škatli:
 - alkoholni zloženec
 - vata ali gaza
 - samolepilni obliž
 - odpadni vsebnik za ostre predmete (glejte „Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva“)

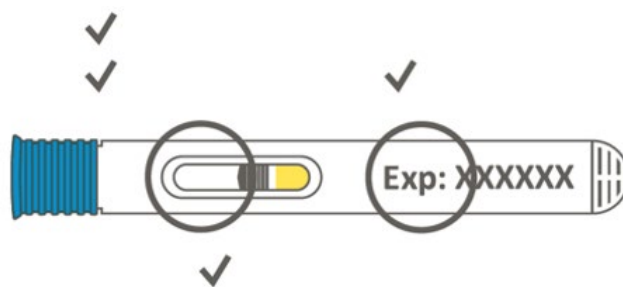


Slika B

Korak 3: Preglejte napolnjen injekcijski peresnik (slika C)

- **Korak 3.1:** Preverite rok uporabnosti na napolnjenem injekcijskem peresniku ali škatli.
- **Korak 3.2:** Preverite zdravilo v oknu in se prepričajte, da v njem ni delcev in ni obarvano. Zdravilo mora biti bistro in brezbarvno do rahlo rumeno z nekaj belih delcev.
- **Korak 3.3:** Prepričajte se, da peresnik ni poškodovan,
- **Ne uporabljajte zdravila Pyzchiva, če:**
 - se je iztekel rok uporabnosti ali se je napolnjen injekcijski peresnik shranjeval pri sobni temperaturi do 30 °C v enkratnem obdobju več kot 1 mesec ali se je napolnjen injekcijski peresnik shranjeval pri temperaturi nad 30 °C;
 - je zamrznjeno, obarvano, motno ali vsebuje velike delce,
 - je poškodovano,
 - pade z višine in je videti počeno ali zlomljeno.
- Pojav 1 ali več mehurčkov v oknu je normalen.

*Bistro? Brezbarvno?
Brez delcev? Rok uporabnosti ni potekel?*



Slika C

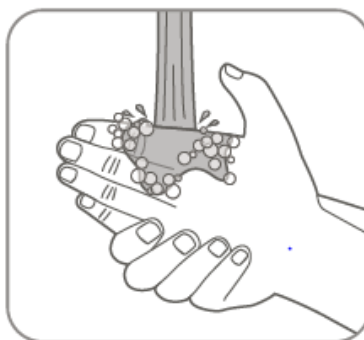
Korak 4: Počakajte, da se zdravilo segreje na sobno temperaturo

- Za udobnejše injiciranje počakajte 30 minut po odstranitvi iz hladilnika, da napolnjen injekcijski peresnik zdravila Pyzchiva doseže sobno temperaturo.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** segrejte na drug način (na primer ne segrevajte ga v mikrovalovni pečici ali vroči vodi).



Korak 5: Umijte si roke

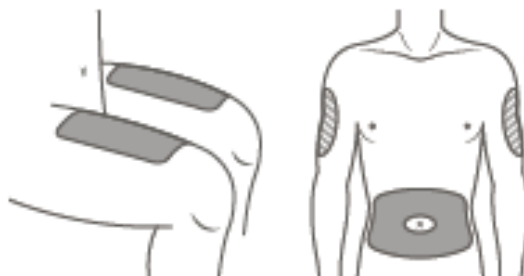
- Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo (**slika D**).



Slika D

Korak 6: Izberite mesto injiciranja

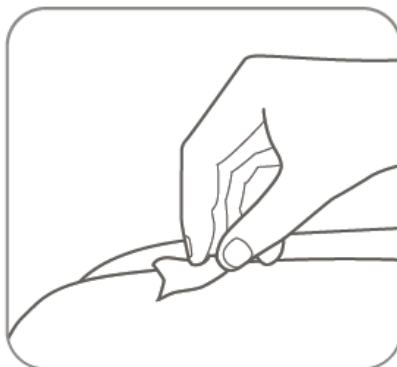
- Izberite mesto injiciranja na območju stegen ali spodnjega dela trebuha, razen 5-centimetrskega predela tik okrog popka. Če vam zdravilo injicira negovalec, lahko uporabi tudi zunanji del nadlakti. (**Slika E**)
- **Za vsako injekcijo izberite drugo mesto injiciranja.**
- **Ne injicirajte na območje kože, ki je občutljivo, podpluto, rdeče ali trdo ali kaže znake luskavice.**



Slika E

Korak 7: Očistite kožo na mestu injiciranja

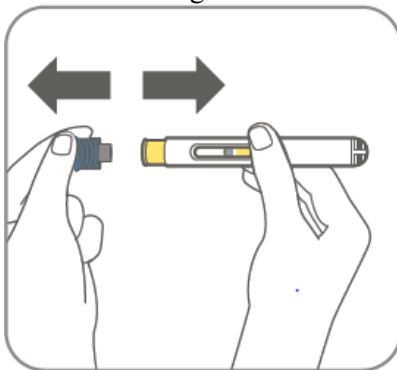
- Kožo na mestu predvidenega injiciranja očistite z novim alkoholnim zložencem. **(Slika F)**
- Tega območja se pred injiciranjem **ne** dotikajte. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.
- Čistega območja **ne** pahljajte in ne pihajte nanj.



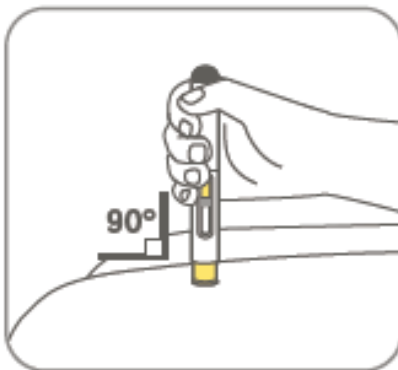
Slika F

Injiciranje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva**Korak 8: Pokrovček povlecite naravnost z igle, ko ste pripravljeni na injiciranje zdravila Pyzchiva (slika G).**

- Pokrovček igle zavrzite.
- Normalno je videti nekaj kapljic tekočine, ki izstopijo iz igle.
- Med odstranitvijo pokrovčka igle ga **ne** obračajte ali upogibajte, saj lahko to poškoduje iglo.
- Če vam napolnjen injekcijski peresnik po odstranitvi pokrovčka igle pade iz rok, ga **ne** uporabite. Za navodila pokličite zdravstvenega delavca.



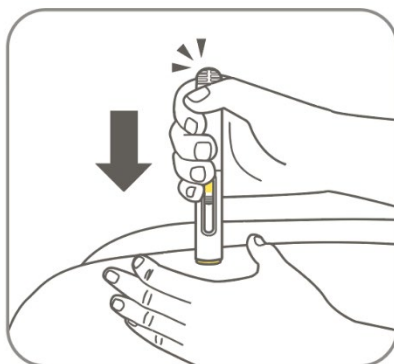
Slika G

Korak 9: Napolnjen injekcijski peresnik postavite pod kotom 90 stopinj na kožo (slika H).

Slika H

Korak 10: Napolnjen injekcijski peresnik trdno potisnite na kožo, da začnete injiciranje (slika I).

- Ob začetku injiciranja boste morda zaslišali prvi klik.

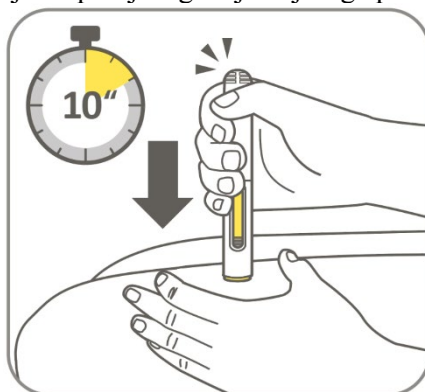


Slika I

Korak 11: Nadaljujte pritiskanje na kožo, dokler se rumeni indikator ne neha premikati. (Slika J).

Injiciranje lahko traja do **10 sekund**.

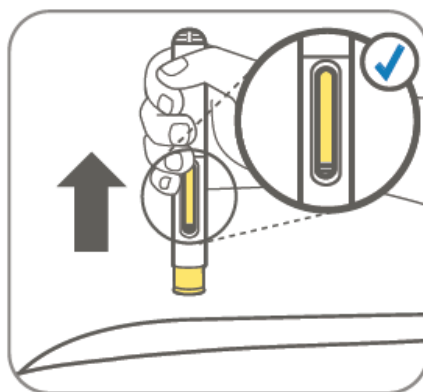
- Zaslišite lahko drugi klik. To pomeni, da je injiciranje končano.
- **Ne** sprostite pritiska na mestu injiciranja, dokler ni injiciranje končano.
- Med injiciranjem **ne** premikajte napolnjenega injekcijskega peresnika.



Slika J

Korak 12: Prepričajte se, da se je pregledno okno obarvalo rumeno, kar pomeni, da je bil doveden celoten odmerek, in odstranite prazni peresnik s kože (slika K).

- Ščit za iglo bo popolnoma prekril iglo.
- Kot na **sliki K** je lahko v preglednem oknu še vedno viden majhen sivi trak.
- Ko iglo povlečete s kože, je lahko na mestu injiciranja prisotna majhna krvavitev ali nekaj kapljic krvi. To je normalno. Na mesto injiciranja lahko po potrebi pritisnete vato ali gazo. Mesta injiciranja ne drgnite. Mesto injiciranja lahko po potrebi prekrijete z majhnim samolepilnim obližem.



Slika K

Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli en 90-mg napolnjen injekcijski peresnik ali dva 45-mg

napolnjena injekcijska peresnika. Če za odmerek 90 mg prejmete dva 45-mg napolnjena injekcijska peresnika, boste morali takoj za prvim injiciranjem izvesti še drugo injiciranje. Za drugo injiciranje z novim peresnikom ponovite korake 1–12. Za drugo injekcijo izberite drugo mesto.

Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva

Korak 13: Uporabljen injekcijski peresnik takoj po uporabi zavrzite v odpadni vsebnik za ostre predmete (slika L).

- Uporabljenih peresnikov **ne** odvrzite med gospodinjske odpadke.
- Posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne** reciklirajte.



Slika L

Zdravilo Pyzchiva in vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!

Navodilo za uporabo

Pyzchiva 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.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Pyzchiva in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Pyzchiva

Zdravilo Pyzchiva, ki se uporablja z napolnjenim injekcijskim peresnikom, vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

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

Zakaj se uporablja zdravilo Pyzchiva

Zdravilo Pyzchiva se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- psoriza s plaki pri odraslih
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih

Psoriza s plaki

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

Zdravilo Pyzchiva, ki se daje z napolnjenim injekcijskim peresnikom, se uporablja za zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki pri odraslih bolnikih, ki ne morejo uporabljati ciklosporina, metotreksata ali fototerapije, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Psoriatični artritis

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pyzchiva

Ne uporabljajte zdravila Pyzchiva

- 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 Pyzchiva, posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na hude neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Pyzchiva, zdravniku povejte:

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

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

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 opazite bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Ustekinumab v napolnjenem injekcijskem peresniku ni priporočljiv za otroke in mladostnike s psoriazo, mlajše od 18 let, ker njegove uporabe pri tej starostni skupini niso preučili. Pri otrocih, starih 6 let in več, in mladostnikih s psoriazo je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo ali vialo.

Ustekinumab ni priporočljiv za uporabo pri otrocih in mladostnikih s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, mlajših od 18 let, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Pyzchiva

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 Pyzchiva vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Pyzchiva, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Pyzchiva, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Pyzchiva vsebuje polisorbato 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E433) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku (1 ml), kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

Koliko zdravila Pyzchiva uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

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

Kako uporabljamo zdravilo Pyzchiva

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Pyzchiva

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Pyzchiva

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Hudi neželeni učinki

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

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

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

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

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Pyzchiva 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).

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

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

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

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

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

Drugi neželeni učinki

Pogosti: neželeni učinki (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 s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pyzchiva

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Pyzchiva shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C, največ 35 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjen injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega obdobja lahko zdravilo enkrat daste nazaj v hladilnik in ga tam shranjujete do roka uporabnosti. Če injekcijskega peresnika ne uporabite v največ 35 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Pyzchiva 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 Pyzchiva 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 Pyzchiva je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku 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 Pyzchiva

- Učinkovina je ustekinumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 90 mg ustekinumaba 1 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije.

Izgled zdravila Pyzchiva in vsebina pakiranja

Zdravilo Pyzchiva je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje. Raztopina lahko vsebuje nekaj majhnih, prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo z 1 ml steklenim napolnjenim injekcijskim peresnikom z 1 odmerkom. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

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

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sledljivost:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

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

NAVODILO ZA UPORABO
Pyzchiva
(ustekinumab)
za subkutano uporabo
Napolnjen injekcijski peresnik

Navodila za injiciranje zdravila Pyzchiva z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika.

Pred začetkom uporabe zdravila Pyzchiva preberite ta navodila. Zdravstveni delavec vam mora pokazati, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Pyzchiva.

Če si sami ne morete dati injekcije:

- za pomoč prosite zdravstvenega delavca ali
- za pomoč pri dajanju injekcij prosite osebo, ki jo je usposobil zdravstveni delavec.

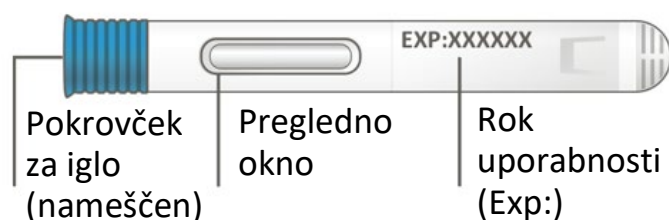
Ne poskušajte sami injicirati zdravila Pyzchiva, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako injicirati zdravilo Pyzchiva.

Potrebuje pomoč?

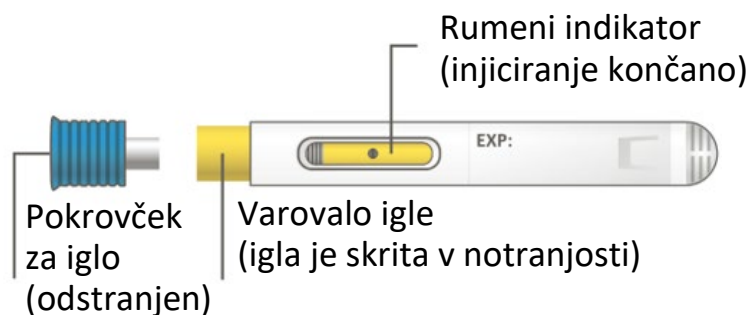
Pokličite zdravnika, da se pogovorite o vseh vprašanjih, ki jih morda imate. Za dodatno pomoč ali posredovanje vaših povratnih informacij, v Navodilu za uporabo poiščite kontaktne podatke predstavništva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v svoji državi.

Prikaz delov:

Pred uporabo



Po uporabi



Slika A

Pomembne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred injiciranjem zdravila Pyzchiva

- **Samo za subkutano injiciranje** (injicirajte neposredno pod kožo)
- Ne odstranite pokrovčka za iglo, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete stresati.** Stresanje napolnjenega injekcijskega peresnika lahko poškoduje zdravilo Pyzchiva.

Shranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva:

- Zdravilo Pyzchiva shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Zdravilo Pyzchiva shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo ali fizičnimi poškodbami.
- Če je potrebno, lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Pyzchiva shranjujete

pri sobni temperaturi do največ 30 °C, največ 1 mesec, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeni injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika. Zdravilo lahko kadar koli do konca tega obdobja enkrat postavite nazaj v hladilnik in ga tam shranjujete do izteka roka uporabnosti. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite v največ 1 mesecu shranjevanja pri sobni temperaturi ali do originalnega roka uporabnosti, ga morate zavreči. Zdravila Pyzchiva **ne** shranjujte v izjemni vročini ali mrazu.

- Ne zamrzujte.

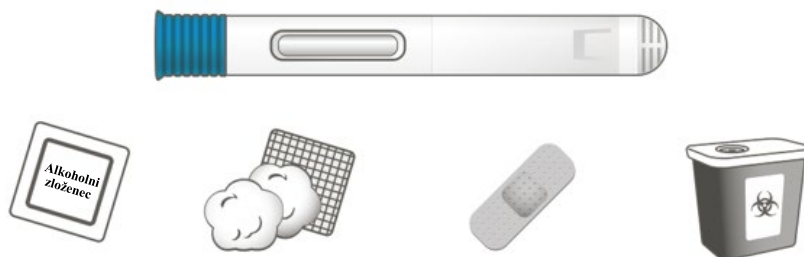
Priprava na injiciranje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva

Korak 1: Pred začetkom preverite škatlo in se prepričajte, da je odmerek pravilen. Zdravnik vam bo predpisal odmerek 45 mg ali 90 mg.

- Če je vaš odmerek 45 mg, boste prejeli en 45-mg napolnjen injekcijski peresnik.
- Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli en 90-mg napolnjen injekcijski peresnik ali dva 45-mg napolnjena injekcijska peresnika. Če za odmerek 90 mg prejmete dva 45-mg napolnjena injekcijska peresnika, boste morali zdravilo injicirati dvakrat zaporedoma.

Korak 2: Pripravite material

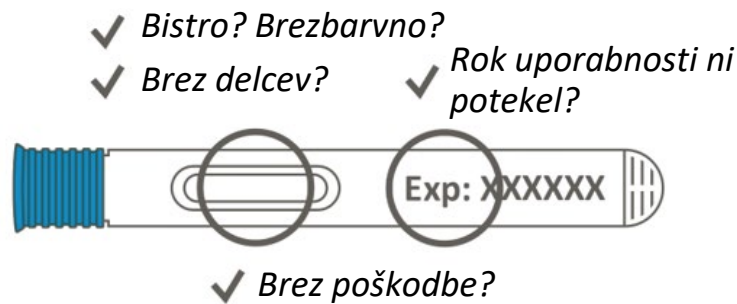
- **Korak 2.1:** Izberite dobro osvetljeno, čisto in ravno delovno površino.
- **Korak 2.2:** Pripravite material, ki ga potrebujete za pripravo in injiciranje (**slika B**).
- Potrebovali boste naslednji material.
 - Priloženo v škatli:
 - napolnjen injekcijski peresnik zdravila Pyzchiva
 - Ni priloženo v škatli:
 - alkoholni zloženec
 - vata ali gaza
 - samolepilni obliž
 - odpadni vsebnik za ostre predmete (glejte „Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva“)



Slika B

Korak 3: Preglejte napolnjen injekcijski peresnik (slika C)

- **Korak 3.1:** Preverite rok uporabnosti na napolnjenem injekcijskem peresniku ali škatli.
- **Korak 3.2:** Preverite zdravilo v oknu in se prepričajte, da v njem ni delcev in ni obarvano. Zdravilo mora biti bistro in brezbarvno do rahlo rumeno z nekaj belih delcev.
- **Korak 3.3:** Prepričajte se, da peresnik ni poškodovan,
- **Ne uporabljajte zdravila Pyzchiva, če:**
 - se je izteke rok uporabnosti ali se je napolnjen injekcijski peresnik shranjeval pri sobni temperaturi do 30 °C v enkratnem obdobju več kot 1 mesec ali se je napolnjen injekcijski peresnik shranjeval pri temperaturi nad 30 °C;
 - je zamrznjeno, obarvano, motno ali vsebuje velike delce,
 - je poškodovano,
 - pade z višine in je videti počeno ali zlomljeno.
- Pojav 1 ali več mehurčkov v oknu je normalen.



Slika C

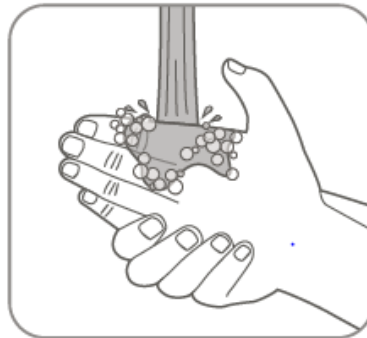
Korak 4: Počakajte, da se zdravilo segreje na sobno temperaturo

- Za udobnejše injiciranje počakajte 30 minut po odstranitvi iz hladilnika, da napolnjen injekcijski peresnik zdravila Pzchiva doseže sobno temperaturo.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** segrejte na drug način (na primer ne segrevajte ga v mikrovalovni pečici ali vroči vodi).



Korak 5: Umijte si roke

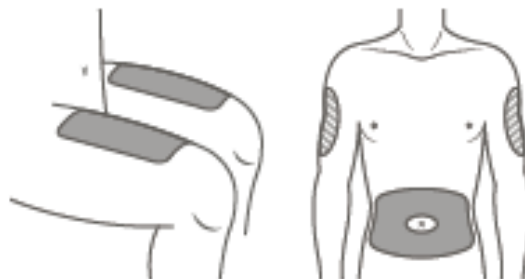
- Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo (**slika D**).



Slika D

Korak 6: Izberite mesto injiciranja

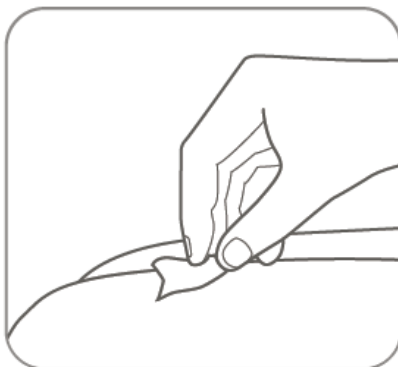
- Izberite mesto injiciranja na območju stegen ali spodnjega dela trebuha, razen 5-centimetrskega predela tik okrog popka. Če vam zdravilo injicira negovalec, lahko uporabi tudi zunanji del nadlakti. (**Slika E**)
- **Za vsako injekcijo izberite drugo mesto injiciranja.**
- **Ne injicirajte na območje kože, ki je občutljivo, podpluto, rdeče ali trdo ali kaže znake luskavice.**



Slika E

Korak 7: Očistite kožo na mestu injiciranja

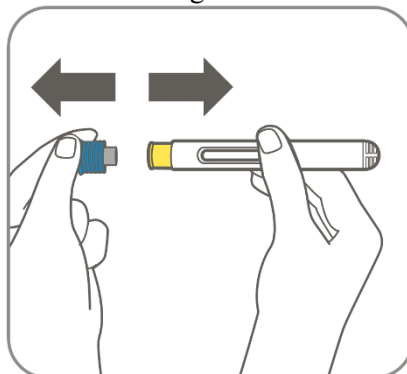
- Kožo na mestu predvidenega injiciranja očistite z novim alkoholnim zložencem. **(Slika F)**
- Tega območja se pred injiciranjem **ne** dotikajte. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.
- Čistega območja **ne** pahljajte in ne pihajte nanj.



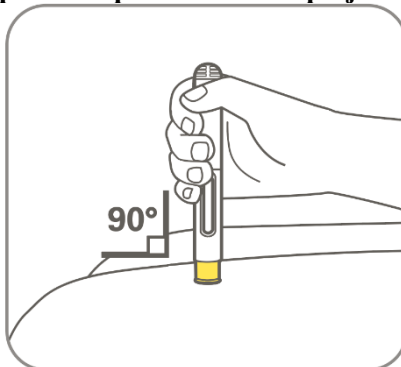
Slika F

Injiciranje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva**Korak 8: Pokrovček povlecite naravnost z igle, ko ste pripravljeni na injiciranje zdravila Pyzchiva (slika G).**

- Pokrovček igle zavrzite.
- Normalno je videti nekaj kapljic tekočine, ki izstopijo iz igle.
- Med odstranitvijo pokrovčka igle ga **ne** obračajte ali upogibajte, saj lahko to poškoduje iglo.
- Če vam napolnjen injekcijski peresnik po odstranitvi pokrovčka igle pade iz rok, ga **ne** uporabite. Za navodila pokličite zdravstvenega delavca.



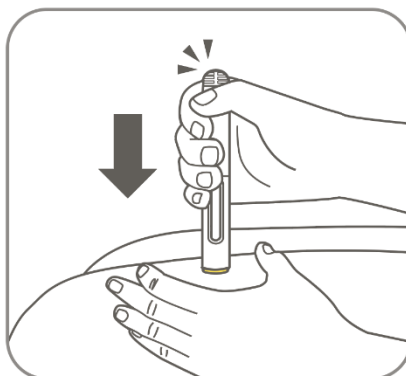
Slika G

Korak 9: Napolnjen injekcijski peresnik postavite 90 stopinj na kožo (slika H).

Slika H

Korak 10: Napolnjen injekcijski peresnik trdno potisnite na kožo, da začnete injiciranje (slika I).

- Ob začetku injiciranja boste morda zaslišali prvi klik.

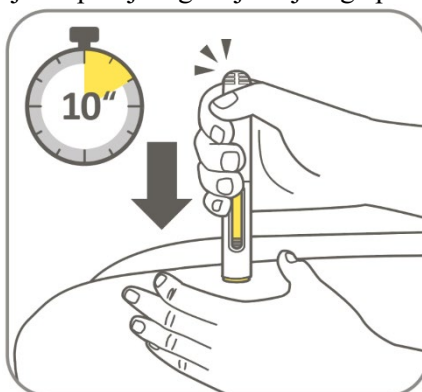


Slika I

Korak 11: Nadaljujte pritiskanje na kožo, dokler se rumeni indikator ne neha premikati. (Slika J).

Injiciranje lahko traja do **10 sekund**.

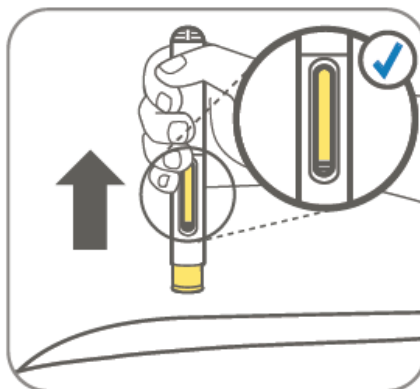
- Zaslišite lahko drugi klik. To pomeni, da je injiciranje končano.
- Ne sprostite pritiska na mestu injiciranja, dokler ni injiciranje končano.
- Med injiciranjem **ne** premikajte napolnjenega injekcijskega peresnika.



Slika J

Korak 12: Prepričajte se, da se je pregledno okno obarvalo rumeno, kar pomeni, da je bil doveden celoten odmerek, in odstranite prazen peresnik s kože (slika K).

- Ščit za iglo bo popolnoma prekril iglo.
- Kot na **sliki K** je lahko v preglednem oknu še vedno viden majhen sivi trak.
- Ko iglo povlečete s kože, je lahko na mestu injiciranja prisotna majhna krvavitev ali nekaj kapljic krvi. To je normalno. Na mesto injiciranja lahko po potrebi pritisnete vato ali gazo. Mesta injiciranja ne drgnite. Mesto injiciranja lahko po potrebi prekrijete z majhnim samolepilnim obližem.



Slika K

Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli en 90-mg napolnjen injekcijski peresnik ali dva 45-mg

napolnjena injekcijska peresnika. Če za odmerek 90 mg prejmete dva 45-mg napolnjena injekcijska peresnika, boste morali takoj za prvim injiciranjem izvesti še drugo injiciranje. Za drugo injiciranje z novim peresnikom ponovite korake 1–12. Za drugo injekcijo izberite drugo mesto.

Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Pyzchiva

Korak 13: Uporabljen napolnjeni injekcijski peresnik takoj po uporabi zavržite v odpadni vsebnik za ostre predmete (slika L).

- Uporabljenih peresnikov **ne** odvrzite med gospodinjske odpadke.
- Posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne** reciklirajte.



Slika L

Zdravilo Pyzchiva in vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!