

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

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

1. IME ZDRAVILA

Qoyvolma 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 – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožne snovi z znanim učinkom

26 ml raztopine vsebuje 10,37 mg polisorbata 80 (E433), kar ustreza 0,40 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena in formulirana s pH $5,7 \pm 0,2$. Osmolalnost raztopine je 230 - 270 mmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Crohnova bolezen pri odraslih

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Qoyvolma je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Qoyvolma koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnikov z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem Crohnove bolezni oziroma ulceroznega kolitisa. Zdravilo Qoyvolma koncentrat za raztopino za infundiranje se uporablja samo kot uvajalni intravenski odmerek.

Odmerjanje

Odrasli

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

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

Telesna masa bolnika ob odmerjanju	Priporočeni odmerek ^a	Število vial zdravila Qoyvolma 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 subkutanah odmerkov glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Qoyvolma raztopina za injiciranje (viala) in zdravila Qoyvolma 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, zato ni mogoče dati priporočil za njegovo odmerjanje.

Pediatrična populacija

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

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

Preglednica 2 Začetno intravensko odmerjanje zdravila Qoyvolma

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

^a približno 6 mg/kg

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

Varnost in učinkovitost ustekinumaba za zdravljenje Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg ali ulceroznega kolitisa pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Okužbe

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

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

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

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

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

Malignomi

Imunosupresivna zdravila, kot je ustekinumab, lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli ustekinumab v kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazo v obdobju trženja zdravila, so se pojavili kožni malignomi in tudi druge vrste malignomov

(glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj malignoma je lahko večje pri tistih bolnikih s psoriazo, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

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

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

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

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

Infuzijske reakcije

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

Dihalne

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

Kardiovaskularni dogodki

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

Cepjenja

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

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

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

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Qoyvolma, 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 zdravila Qoyvolma, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

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

Huda kožna obolenja

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

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

Vsebnost natrija

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

Polisorbat 80

Zdravilo Qovyolma vsebuje 10,37 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,40 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom Qovyolma.

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Qoyvolma 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. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s 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 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriazjo in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki s psoriazjo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom, ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni ustekinumabu najmanj 6 mesecev (4577 bolnikov) ali najmanj 1 leto (3648 bolnikov). 2194 bolnikov s psoriazjo, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazjo ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

V Preglednici 3 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 resnosti.

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, sinusitis Občasni: celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe
Bolezni imunskega sistema	Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico) Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)
Psihiatrične motnje	Občasni: depresija
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol Občasni: paraliza obraznega živca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: bolečine v ustih in žrelu Občasni: oteklost nosne sluznice Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica Zelo redki: organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti: driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna 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, hematoma, 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 psorizo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile pogostnosti okužb in resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Resne okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 resnih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 resnih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

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

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

Malignomi

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

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

Preobčutljivostne in infuzijske reakcije

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

Pediatrična populacija

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

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

Pediatrični bolniki s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Zdravilo Qoyvolma 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 komplemента ali protiteles. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4+T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celici T pomagalki 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis, Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, so povezane z nenormalno regulacijo IL-12 in IL-23.

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

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

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

Imunizacija

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

Klinična učinkovitost in varnost

Crohnova bolezen

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

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

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

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

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 4). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočen intravenski indukcijski odmerek.

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

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

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	placebo n = 247	Priporočeni odmerek ustekinumaba n = 249	Placebo N = 209	Priporočeni odmerek ustekinumaba n = 209
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 TNFα.

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

^a p < 0,001

^b p < 0,01

V študijo, ki je ocenjevala vzdrževalno obdobje zdravljenja (IM-UNITI), je bilo vključenih 388 bolnikov, ki so v študijah UNITI-1 in UNITI-2 po 8 tednih dosegli 100-točkovni klinični odziv. Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte poglavje 4.2 v SmPC zdravila Qoyvolma raztopina za injiciranje (viala) in zdravila Qoyvolma 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 5).

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

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

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

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

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

[‡] Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje, vendar so se odzvali na zdravljenje z zaviralci TNFα.

[§] Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNFα ali zdravljenja z zaviralci TNFα niso prenašali.

^a p < 0,01

^b p < 0,05

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

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

Bolnike, ki po 8 tednih indukcije v študijah UNITI-1 in UNITI-2 niso dosegli kliničnega odziva (476 bolnikov), so vključili v ne-randomizirani del vzdrževalne študije (IM-UNITI) in so prejeli 90 mg ustekinumaba subkutano. Po 8 tednih je 50,5 % doseglo klinični odziv in nadaljevalo z

vzdrževalnim odmerjanjem na 8 tednov. Med bolniki, ki so nadaljevali z vzdrževalnim odmerjanjem, jih je večina vzdrževala odziv na zdravljenje (68,1 %) oz. so dosegli remisijo (50,2 %) v 44. tednu. Deleži so bili podobni kot pri bolnikih, ki so se odzvali na indukcijski odmerek ustekinumaba.

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

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

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

Endoskopija

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, tj. 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.

Ulcerozni kolitis

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

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

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

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

V študiji UNIFI-I je bil v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov po 8 tednih v klinični remisiji v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 6). Že po 2 tednih, torej pri prvem rednem študijskem obisku, in nato pri vseh obiskih je bil delež bolnikov, ki niso imeli krvavitve iz danke ali so dosegli normalno frekvenco odvajanja blata, večji v skupini z ustekinumabom kot v skupini bolnikov s placebom. Glede parcialne ocene Mayo in simptomatske remisije so statistično značilne razlike med skupino, ki je prejela ustekinumab in skupino, ki je prejela placebo, opazili že po 2 tednih.

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

Preglednica 6: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študiji UNIFI-I (po 8 tednih)

	Placebo N = 319	Priporočeni odmerek ustekinumaba[†] N = 322
Klinična remisija*	5%	16% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinični odziv[§]	31%	62% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Zacelitev sluznice[†]	14%	27% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	21% (33/158)	33% (52/156) ^c

pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice [‡]	8%	21% ^b

[£] infuzijski odmerek ustekinumaba v skladu z režimom odmerjanja glede na telesno maso, opisanem v Preglednici 1.

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

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

¥ zaviralec TNF α in/ali vedolizumab.

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b nominalno statistično značilno ($p < 0,001$)

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

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

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji, v obeh skupinah, ki sta prejeli ustekinumab statistično značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo (glejte Preglednico 7).

Preglednica 7: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študiji UNIFI-M (po 44 tednih; 52 tednov po začetnem indukcijskem odmerku)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 176	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 172
Klinična remisija**	24%	44% ^a	38% ^b
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Ohranjen klinični odziv do 44. tedna [§]	45%	71% ^a	68% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Zacelitev sluznice [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Ohranjena klinična remisija do 44. tedna [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinična remisija brez kortikosteroidov [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Dolgotrajna remisija [‡]	35%	57% ^c	48% ^d

Simptomatska remisija [†]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* po odzivu na intravenski odmerek ustekinumaba.

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

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

¥ zaviralec TNF α in/ali vedolizumab.

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

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

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

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

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

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

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

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

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

e ni statistično značilno

Ugoden učinek ustekinumaba na klinični odziv, zacelitev sluznice in klinično remisijo so opazili pri indukcijskem in vzdrževalnem zdravljenju tako pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom, kot tudi pri tistih z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF α , kar vključuje bolnike, ki so primarno neodzivni na zdravljenje z zaviralci TNF α . Ugoden učinek so opazili tudi pri indukcijskem zdravljenju bolnikov z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF α in vedolizumabom, vendar je bilo število bolnikov v tej podskupini premajhno, da bi lahko sprejeli dokončne zaključke o ugodnih učinkih v času vzdrževalnega zdravljenja pri tej skupini bolnikov.

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

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

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

Podaljšanje študije

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

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

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

Endoskopska normalizacija

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

Histološka in histološko endoskopska zacelitev sluznice

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

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

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

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

Hospitalizacije in kirurški posegi zaradi ulceroznega kolitisa

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

Do 44. tedna v študiji UNIFI-M je bilo število bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, statistično značilno manjše v kombinirani skupini, ki je prejela ustekinumab (2,0%, 7/348)

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

Imunogenost

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

Pediatrična populacija

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Rezultati za oceno učinkovitosti

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

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

V Preglednici 8 so prikazani rezultati analize sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja.

Preglednica 8: Povzetek sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 23	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 25	Skupno število bolnikov N = 48
Klinična remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinična remisija brez kortikosteroidov [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinična remisija pri bolnikih, ki so bili v klinični remisiji v 8. tednu indukcije*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinični odziv [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odziv [‡]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

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

- § Remisija brez kortikosteroidov je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk brez prejemanja kortikosteroidov najmanj 90 dni pred 44. tednom vzdrževalnega zdravljenja.
- † Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za $\geq 12,5$ točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk.
- ‡ Endoskopski odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa SES-CD za $\geq 50\%$ ali indeks SES-CD ≤ 2 pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo indeksa SES-CD ≥ 3 .

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

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

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

Serumski in fekalni biološki označevalci vnetja

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po priporočenem začetnem intravenskem induksijskem odmerku je bila 1 uro po infuziji največja mediana serumska koncentracija ustekinumaba 126,1 $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in 127,0 $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z ulceroznim kolitisom.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

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

Linearnost odmerkov

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

Posebne populacije

Farmakokinetični podatki o bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter niso na voljo. Pri starejših ali pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg specifične študije z intravensko danim ustekinumabom niso bile opravljene.

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

Regulacija encimov CYP450

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

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

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

EDTA dinatrijeva sol dihidrat (E385)

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

4 leta
Ne zamrzujte.

Posamezne vialo se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 31 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. V prostor na škatli zabeležite datum, ko ste vialo prvič vzeli iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega 31-dnevnega obdobja pri sobni temperaturi lahko zdravilo enkrat vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Vialo zavrzite, če je ne uporabite v 31 dneh pri sobni temperaturi ali do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, kar nastopi prej.

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je bila dokazana za 48 ur v hladilniku ali pri sobni temperaturi do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj, razen če postopek redčenja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če zdravilo ne bo porabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

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.
Po potrebi se lahko posamezne vialo shranjujejo pri sobni temperaturi do 25 °C (glejte poglavje 6.3)

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

Redčenje

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

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Qoyvolma izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2, Preglednica 1). Ena 26 ml viala zdravila Qoyvolma vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila Qoyvolma.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvezmite volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Qoyvolma, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Qoyvolma odvezmite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml).
3. Iz vsake viala izvlecite 26 ml zdravila Qoyvolma 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 osemindesetih urah po redčenju v infuzijski vrečki.
6. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
7. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/25/1925/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. junij 2025

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

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Qoyvolma 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 jajčnika kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Qoyvolma vsebuje 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ali 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar ustreza 0,040 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje

raztopina za injiciranje

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena in formulirana s pH 5,7 $\pm$ 0,2. Osmolalnost raztopine je 275 - 355 mmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriza s plaki

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

Crohnova bolezen pri odraslih

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Qoyvolma je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Psoriza s plaki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma 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, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Pediatrična populacija

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

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

Priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma glede na telesno maso je prikazan spodaj (Preglednica 1 in 2). Zdravilo Qoyvolma je treba subkutano odmerjati ob tednu 0 in 4, nato pa na vsakih 12 tednov.

Preglednica 1 Priporočeni odmerki zdravila Qoyvolma pri pediatrični psoriaro

Telesna masa ob odmerjanju	Priporočeni odmerek
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 kg do ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Za izračun volumna raztopine (ml) pri bolnikih s telesno maso < 60 kg uporabite naslednjo formulo: telesna masa (kg) x 0,0083 (ml/kg) ali glejte Preglednico 2. Izračunani volumen zaokrožite na najbližjih 0,01 ml in odmerite z 1-ml injekcijsko brizgo. Za pediatrične bolnike, ki potrebujejo odmerek, manjši od 45 mg, je na voljo 45 mg viala.

Preglednica 2 Volumen raztopine zdravila Qoyvolma pri pediatričnih bolnikih s psoriaro in telesno maso < 60 kg

Telesna masa ob odmerjanju (kg)	Odmerek (mg)	Volumen raztopine (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22

28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

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

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

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

Starejši (≥ 65 let)

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

Ledvična in jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

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

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

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

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

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

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

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

Varnost in učinkovitost ustekinumaba za zdravljenje Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg ali ulceroznega kolitisa pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Qoyvolma v obliki 45 mg vial ali 45 mg in 90 mg napolnjenih injekcijskih brizg 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma v skladu z navodilom za uporabo. V navodilu za uporabo so podana tudi obsežnejša navodila za injiciranje zdravila.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Okužbe

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

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

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

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

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

Malignomi

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

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

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

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

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

Dihalne

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

Kardiovaskularni dogodki

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

Cepjenja

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

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

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Qoyvolma, 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 zdravila Qoyvolma ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila Qoyvolma, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

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

Huda kožna obolenja

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

Lupusne bolezni

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

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

Polisorbat 80

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom Qoyvolma.

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

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

zdravilom (zaviralcem TNF α in/ali vedolizumabu) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Qoyvolma 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. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov

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

V Preglednici 3 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 resnosti.

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov

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

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna psoriaza, luščenje kože, akne Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgijska Zelo redki: lupusu podoben sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja Občasni: reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, hematoma, 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 resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Resne okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 resnih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 resnih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

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

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

Malignomi

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

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

(incidenca 0,50 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročenih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,94 [95% interval zaupanja: 0,73; 1,18], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogosteje opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate, melanom, kolorektalni rak in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,46 na 100 bolnikov-let spremljanja (69 bolnikov na 15 165 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv pričakovanemu deležu v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne reakcije

Med nadzorovanim obdobjem kliničnih študij psoriaze in psoriatičnega artritisu 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.

Pediatrični bolniki s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Zdravilo Qoyvolma 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 IgG1κ, ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interleukinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12Rβ1, ki se nahaja na površini imunskih celic in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interleukinov IL-12 in IL-23. Ustekinumab se ne more vezati na interleukina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12Rβ1 na celični površini. Ni verjetno, da bi ustekinumab z IL-12 in/ali IL-23 prispeval k citotoksičnemu učinku na receptorske celice, posredovanemu preko komplementa ali protiteles. Interleukina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4+T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celic T pomagalk 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis, Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, so povezane z nenormalno regulacijo IL-12 in IL-23.

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

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

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

Imunizacija

Med dolgotrajnim podaljšanjem 2. študije psoriaze pri odraslih (PHOENIX 2) je bil imunski odziv (pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumabom vsaj 3,5 let) tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriazo, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka protipneumokoknih 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 prejetje 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 preučevanega zdravila.

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

V 1. in 2. študiji psoriaze so bile začetne značilnosti bolezni na splošno enake pri vseh terapevtskih skupinah. Mediana vrednost indeksa PASI na začetku študije je bila od 17 do 18, mediana vrednost ocene prizadete telesne površine (Body Surface Area-BSA) na začetku študije je bila ≥ 20 , mediana vrednost dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index - DLQI) se je gibala v razponu od 10 do 12. Približno ena tretjina preiskovancev v 1. študiji 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 4 in 5).

Preglednica 4: 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%)

	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
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 odmerke 45 mg ali 90 mg ustekinumaba v primerjavi s placebom (PBO).

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

Preglednica 5 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 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 artritisom brez revmatoidnih vozličev (39%), spondilitisom s perifernim artritisom (28%), asimetričnim perifernim artritisom (21%), distalnimi interfalangealnimi zapleti (12%) in artritisom mutilansom (0,5%). Več kot 70% in 40% bolnikov v obeh študijah je imelo entezitis oziroma daktilitis na začetku zdravljenja. Bolnike so randomizirali na subkutano prejetje ustekinumaba v odmerkih po 45 mg, 90 mg ali placebo v tednu 0 in 4 in nato na vsakih 12 tednov. Približno 50% bolnikov je zdravljenje nadaljevalo s stalnimi odmerki MTX (≤ 25 mg/teden).

Približno 80% bolnikov iz 1. študije PsA (PSUMMIT 1) in 86% bolnikov iz 2. študije PsA (PSUMMIT 2) je bilo že zdravljenih z DMARDs. V 1. študiji predhodno zdravljenje z zaviralcem tumorske nekroze (TNF-anti-tumour necrosis factor) 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 6 spodaj.

Preglednica 6 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
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA^d	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%)
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA^d	105	105	111	54	58	57

	1. študija psoriatičnega artritis			2. študija psoriatičnega artritis		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
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%)
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA^d	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 artritis (PsARC - Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria), je bil po 24 tednih značilno večji v skupini, ki je prejela ustekinumab v primerjavi s placebom. Odzivi PsARC so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Večjemu deležu bolnikov s spondilitisom s perifernim artritisom je zdravljenje z ustekinumabom izboljšalo oceno po Bathovem indeksu aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za 50% in 70% v primerjavi s placebom po 24 tednih.

Odzivi v skupinah bolnikov, ki so prejemale ustekinumab so bili podobni odzivu pri bolnikih, ki so/niso prejeli MTX sočasno in so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Bolniki, ki so že bili zdravljeni z zaviralci TNF 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 placebu; $p < 0,05$). 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 priporočeni odmerek ustekinumaba (glejte poglavje 4.2; n = 36) ali v skupino, ki je prejela polovico priporočenega odmerka ustekinumaba (n = 37). Bolniki so zdravljeni 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 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) 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 7).

Preglednica 7: 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%)

Študija pediatrične psoriaze (CADMUS) (12-17 let)			
	12. teden		52. teden
	placebo	priporočeni odmerek ustekinumaba	priporočeni odmerek ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
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 psoriaze in izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja (Preglednica 8).

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 8).

Preglednica 8 Povzetek primarnih in sekundarnih ciljev v 12. in 52. tednu

Študija pediatrične psoriazе (CADMUS Jr.) (6-11 let)		
	12. teden	52. teden
	priporočeni odmerek ustekinumaba	priporočeni odmerek ustekinumaba
	N (%)	N (%)
Vključeni bolniki	44	41
PGA		
PGA čisto (0) ali minimalno (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čisto (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
odziv PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
odziv PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
odziv PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Bolniki s CDLQI > 1 ob izhodišču	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 ali 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

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

Crohnova bolezen

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

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

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

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

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 9). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočeni intravenski indukcijski odmerek.

Preglednica 9: Indukcija kliničnega odziva in klinične remisije v študijah UNITI-1 in UNITI-2

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

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

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

* Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .

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

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so vzdrževali klinično remisijo in odziv na zdravljenje, statistično značilno večji v skupinah, ki sta prejeli ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 10).

Preglednica 10: Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od indukcijskega odmerka)

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

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

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

Bolnike, ki po 8 tednih indukcije v študijah UNITI-1 in UNITI-2 niso dosegli kliničnega odziva (476 bolnikov), so vključili v ne-randomizirani del vzdrževalne študije (IM-UNITI) in so prejeli 90 mg ustekinumaba subkutano.

Po 8 tednih je 50,5% doseglo klinični odziv in nadaljevalo z vzdrževalnim odmerjanjem na 8 tednov. Med bolniki, ki so nadaljevali z vzdrževalnim odmerjanjem, jih je večina vzdrževala odziv na zdravljenje (68,1%) oz. so dosegli remisijo (50,2%) v 44. tednu. Deleži so bili podobni kot pri bolnikih, ki so se odzvali na indukcijski odmerek ustekinumaba.

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

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

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

Endoskopija

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, tj. 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.

Ulcerozni kolitis

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

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

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

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

V študiji UNIFI-I je bil v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov po 8 tednih v klinični remisiji v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 11). Že po 2 tednih, torej pri prvem rednem študijskem obisku, in nato pri vseh obiskih je bil delež bolnikov, ki niso imeli krvavitve iz danke ali so dosegli normalno frekvenco odvajanja blata, večji v skupini z ustekinumabom kot v skupini bolnikov s placebom. Glede parcialne ocene Mayo in simptomatske remisije so statistično značilne razlike med skupino, ki je prejela ustekinumab in skupino, ki je prejela placebo, opazili že po 2 tednih.

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

Preglednica 11: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študij UNIFI-I (po 8 tednih)

	Placebo N = 319	Priporočeni odmerek ustekinumaba[†] N = 322
Klinična remisija*	5%	16% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinični odziv [§]	31%	62% ^a

pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	28% (13/47)	52% (30/58) ^a
Zacelitev sluznice [†]	14%	27% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice [‡]	8%	21% ^b

[£] infuzijski odmerek ustekinumaba v skladu z režimom odmerjanja glede na telesno maso, opisanem v Preglednici 1

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

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

¥ zaviralec TNF α in/ali vedolizumab

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b nominalno statistično značilno ($p < 0,001$)

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

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

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji, v obeh skupinah, ki sta prejeli ustekinumab statistično značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo (glejte Preglednico 12).

Preglednica 12: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študij UNIFI-M (po 44 tednih; 52 tednov po začetnem indukcijskem odmerku)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 176	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 172
Klinična remisija**	24%	44% ^a	38% ^b
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Ohranjen klinični odziv do 44. tedna [§]	45%	71% ^a	68% ^a

pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Zacelitev sluznice [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Ohranjena klinična remisija do 44. tedna [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinična remisija brez kortikosteroidov [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Dolgotrajna remisija [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Simptomatska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitev sluznice [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* po odzivu na intravenski odmerek ustekinumaba

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

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

‡ zaviralec TNF α in/ali vedolizumab

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c nominalno statistično značilno ($p < 0,001$)

^d nominalno statistično značilno ($p < 0,05$)

^e ni statistično značilno

Ugoden učinek ustekinumaba na klinični odziv, zacelitev sluznice in klinično remisijo so opazili pri indukcijskem in vzdrževalnem zdravljenju tako pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom, kot tudi pri tistih z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF α , kar vključuje bolnike, ki so primarno neodzivni na zdravljenje z zaviralci TNF α . Ugoden učinek so opazili tudi pri indukcijskem zdravljenju bolnikov z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF α in vedolizumabom, vendar je bilo število bolnikov v tej podskupini premajhno, da bi lahko sprejeli dokončne zaključke o ugodnih učinkih v času vzdrževalnega zdravljenja pri tej skupini bolnikov.

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

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

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

Podaljšanje študije

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

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

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

Endoskopska normalizacija

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

Histološka in histološko endoskopska zacelitev sluznice

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

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

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

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

Hospitalizacije in kirurški posegi zaradi ulceroznega kolitisa

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

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

Imunogenost

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

Pediatrična populacija

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Rezultati za oceno učinkovitosti

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

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

V Preglednici 13 so prikazani rezultati analize sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja.

Preglednica 13: Povzetek sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 23	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 25	Skupno število bolnikov N = 48
Klinična remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinična remisija brez kortikosteroidov [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinična remisija pri bolnikih, ki so bili v klinični remisiji v 8. tednu*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinični odziv [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odziv [£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

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

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

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

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

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

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

Varnostni profil indukcijskega režima odmerjanja in obeh vzdrževalnih režimov odmerjanja pri pediatrični populaciji, s telesno maso najmanj 40 kg, je primerljiv s tistim, ki je ugotovljen pri odrasli populaciji s Crohново boleznijo (glejte poglavje 4,8).

Serumski in fekalni biološki označevalci vnetja

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriazo, po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana vrednost razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriaze in psoriatičnega artritisa. V analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazo je znašal navidezni očistek zdravila (CL/F) 0,465 l/dan, navidezni porazdelitveni volumen (V/F) pa 15,7 l. Spol ni vplival na CL/F ustekinumaba. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala nagnjenost k večjemu očistku ustekinumaba pri bolnikih, ki so imeli pozitiven izvid preiskave na protitelesa proti ustekinumabu.

Linearnost odmerkov

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

Primerjava enkratnega in večkratnega odmerjanja

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

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

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

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

prejemanje 45 mg odmerka. Podobne rezultate je pokazala potrditvena populacijska farmakokinetična analiza, kjer so uporabili podatke bolnikov s psoriatičnim artritisom.

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

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

Posebne populacije

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

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

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

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

Biološka uporabnost ustekinumaba po dajanju z napolnjeno 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.

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

Regulacija encimov CYP450

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V študijah na živalih so bili odmerki do približno 45-krat večji kot so največji ekvivalentni odmerki namenjeni injiciranju bolnikom s 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

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje

2 leta

Posamezne vial se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 30 °C največ 15 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo se zapiše datum, ko je bila viala prvič vzeta iz hladilnika, in datum zavrženja. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, navedenega na škatli. Viala, ki je bila shranjena pri sobni temperaturi (do 30°C) se ne sme dati nazaj v hladilnik. Če se je ne porabi v 15 dneh hranjenja pri sobni temperaturi, jo je treba zavreči. Zavreči jo je treba tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti.

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 leta

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 leta

Posamezne napolnjene injekcijske brizge se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 25 °C največ 31 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo se zapiše datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga prvič vzeta iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega 31-dnevnega obdobja pri sobni temperaturi lahko zdravilo enkrat vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Če se je ne porabi v 31 dneh hranjenja pri sobni temperaturi, jo je treba zavreči. Zavreči jo je treba tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Vialo ali 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 25 °C, in po potrebi se lahko posamezne viale shranjujejo pri sobni temperaturi do 30 °C (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje

0,5 ml raztopine v 3 ml viali (steklo tipa I), zaprti z obloženo zaporko iz butilirane gume.

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml raztopine v 1 ml injekcijski brizgi (steklo tipa I) z vstavljenimi hipodermično iglo iz nerjavečega jekla in gibkim pokrovčkom za iglo iz stirensko-butadienske gume. Brizga je opremljena z varnostnim pripomočkom, ki iglo po dajanju odmerka samodejno prekrije.

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 ml raztopine v 1 ml injekcijski brizgi (steklo tipa I) z vstavljenimi hipodermično iglo iz nerjavečega jekla in gibkim pokrovčkom za iglo iz stirensko-butadienske gume. Brizga je opremljena z varnostnim pripomočkom, ki iglo po dajanju odmerka samodejno prekrije.

Zdravilo Qoyvolma je na voljo v pakiranjih z 1 vialo ali v pakiranjih z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

Zdravilo Qoyvolma ne vsebuje konzervansov, zato neuporabljenega zdravila, ki ostane v viali ali brizgi, ne smete uporabiti. Zdravilo Qoyvolma je na voljo v sterilnih vialah za enkratno uporabo ali v

napolnjenih injekcijskih brizgah za enkratno uporabo. Injekcijske brizge, igle in vial ne smete ponovno uporabiti. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri uporabi vial z enim odmerkom se priporoča uporaba 1-ml brizge z iglo velikosti G27 x 13 mm.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje

EU/1/25/1925/004

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/25/1925/001

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/25/1925/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. junij 2025

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

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

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

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjeni 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 jajčnika kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Qoyvolma vsebuje 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ali 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar ustreza 0,040 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

raztopina za injiciranje

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena in formulirana s pH 5,7 $\pm$ 0,2. Osmolalnost raztopine je 275 - 355 mmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki

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

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Qoyvolma je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Psoriza s plaki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma 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, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in varnosti ustekinumaba pri otrocih s psorizao, mlajših od 6 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, niso dokazali. Podatkov ni na voljo. Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri populaciji pediatričnih bolnikov niso preučevali in pri njih ni priporočljiva. Za odmerjanje in način uporabe pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za koncentrat za raztopino za infundiranje in za napolnjeno injekcijsko brizgo.

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

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

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

Če pri Crohnovi bolezni ali ulceroznem kolitisu 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, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ustekinumaba za zdravljenje Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg ali ulceroznega kolitisa pri otrocih, mlajših od 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri populaciji pediatričnih bolnikov niso preučevali in pri njih ni priporočljiva. Za odmerjanje in način uporabe pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za koncentrat za raztopino za infundiranje in za napolnjeno injekcijsko brizgo.

Način uporabe

Zdravilo Qoyvolma 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 psorize.

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

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

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

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

Bolnikom naročite, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Če bolnik dobi resno okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu zdravila Qoyvolma 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 psoriazom 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 psoriazom, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

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

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

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

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

Dihalne

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

Kardiovaskularni dogodki

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

Cepjenja

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

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

Bolniki, ki prejema zdravilo Qoyvolma, 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 zdravila Qoyvolma ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila Qoyvolma, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

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

Huda kožna obolenja

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

Lupusne bolezni

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

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

Polisorbat 80

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom Qoyvolma.

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

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi študij faze 3 so raziskovali vpliv zdravil, ki jih najpogosteje sočasno uporabljamo pri bolnikih s psoriazo (vključno s paracetamolom, ibuprofenom,

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Qoyvolma 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. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov

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

V Preglednici 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 resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis Občasni: celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe, sinusitis
Bolezni imunskega sistema	Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico) Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)
Psihiatrične motnje	Občasni: depresija
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol Občasni: paraliza obraznega živca

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: bolečine v ustih in žrelu Občasni: oteklost nosne sluznice Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica Zelo redki: organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti: driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna psoriaza, luščenje kože, akne Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgijska Zelo redki: lupusu podoben sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja Občasni: reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, hematonom, otrdelostjo tkiva, otekanjem in srbenjem), astenija

* glejte poglavje 4.4 Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

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

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

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

Malignomi

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

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

Preobčutljivostne reakcije

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Zdravilo Qoyvohma 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 komplemента ali protiteles. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne

celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4+T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celici T pomagalki 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis, Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, so povezane z nenormalno regulacijo IL-12 in IL-23.

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

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

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

Imunizacija

Med dolgotrajnim podaljšanjem 2. študije psoriaze pri odraslih (PHOENIX 2) je bil imunski odziv (pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumabom vsaj 3,5 let) tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s 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 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 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 vrednost indeksa PASI na začetku študije je bila od 17 do 18, mediana vrednost ocene prizadete telesne površine (Body Surface Area-BSA) na začetku študije je bila ≥ 20 , mediana vrednost dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index - DLQI) se je gibala v razponu od 10 do 12. Približno ena tretjina preiskovancev v 1. študiji 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%) ^a	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 (HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale) 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 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 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
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	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%)
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	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%)
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	41	40	38	26	22	24
odziv PASI 75 N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

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

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

Tudi delež bolnikov, ki so dosegli odziv po modificiranih merilih odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa (PsARC - Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria), je bil po 24 tednih značilno večji v skupini, ki je prejela ustekinumab v primerjavi s placebom. Odzivi PsARC so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Večjemu deležu bolnikov s spondilitisom s perifernim 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 prejeli 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 Hejide-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 (DLQI - Dermatology Life Quality Index), 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). Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri pediatrični populaciji niso preučevali in pri njih ni priporočljiva.

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 zdravila Qoyvroma 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje), fiksni odmerek 130 mg ustekinumaba ali placebo.

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

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

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 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 priporočeni 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 TNFα.

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

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so vzdrževali klinično remisijo in odziv na zdravljenje, statistično značilno večji v skupinah, ki sta prejeli ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 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 TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
ki so vstopili iz študije CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

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

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

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

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

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

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

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

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

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

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

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

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

Endoskopija

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

Bolezen s fistulami

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) in SF-36 (Short Form-36). Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bilo v študijah UNITI-1 in UNITI-2 po 8 tednih statistično značilno

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

Ulcerozni kolitis

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

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

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

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

V študiji UNIFI-I je bil v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov po 8 tednih v klinični remisiji v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 7). Že po 2 tednih, torej pri prvem rednem študijskem obisku, in nato pri vseh obiskih je bil delež bolnikov, ki niso imeli krvavitve iz danke ali so dosegli normalno frekvenco odvajanja blata, večji v skupini z ustekinumabom kot v skupini bolnikov s placebom. Glede parcialne ocene Mayo in simptomatske remisije so statistično značilne razlike med skupino, ki je prejela ustekinumab in skupino, ki je prejela placebo, opazili že po 2 tednih.

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

Preglednica 7: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študij UNIFI-I (po 8 tednih)

	Placebo N = 319	Priporočeni odmerek ustekinumaba[‡] N = 322
Klinična remisija*	5%	16% ^a

pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	0% (0/47)	10% (6/58) ^a
Klinični odziv [§]	31%	62% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Zacelitev sluznice [†]	14%	27% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice [‡]	8%	21% ^b

[‡] infuzijski odmerek ustekinumaba v skladu z režimom odmerjanja glede na telesno maso, opisanem v Preglednici 1

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

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

[‡] zaviralec TNF α in/ali vedolizumab

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b nominalno statistično značilno ($p < 0,001$)

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

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

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji, v obeh skupinah, ki sta prejeli ustekinumab statistično značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo (glejte Preglednico 8).

Preglednica 8: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študij UNIFI-M (po 44 tednih; 52 tednov po začetnem indukcijskem odmerku)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 176	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 172
Klinična remisija**	24%	44% ^a	38% ^b

pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Ohranjen klinični odziv do 44. tedna [§]	45%	71% ^a	68% ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Zacelitev sluznice [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Ohranjena klinična remisija do 44. tedna [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinična remisija brez kortikosteroidov [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Dolgotrajna remisija [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Simptomatska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitev sluznice [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* po odzivu na intravenski odmerek ustekinumaba

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

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

¥ zaviralec TNF α in/ali vedolizumab

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c nominalno statistično značilno ($p < 0,001$)

^d nominalno statistično značilno ($p < 0,05$)

^e ni statistično značilno

Ugoden učinek ustekinumaba na klinični odziv, zacelitev sluznice in klinično remisijo so opazili pri induksijskem in vzdrževalnem zdravljenju tako pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom, kot tudi pri tistih z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF α , kar vključuje bolnike, ki so primarno neodzivni na zdravljenje z zaviralci TNF α . Ugoden učinek so opazili tudi pri induksijskem zdravljenju bolnikov z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z najmanj enim od zaviralcev TNF α in vedolizumabom, vendar je bilo število bolnikov v tej podskupini premajhno, da bi lahko sprejeli dokončne zaključke o ugodnih učinkih v času vzdrževalnega zdravljenja pri tej skupini bolnikov.

Bolniki z odzivom na induksijsko zdravljenje z ustekinumabom v 16. tednu

Bolniki, ki so prejeli ustekinumab in niso dosegli odziva v 8. tednu študije UNIFI-I, so v 8. tednu prejeli subkutani odmerek 90 mg ustekinumaba (36% bolnikov). Izmed teh bolnikov je 9% bolnikov,

ki so bili sprva randomizirani na priporočeni induksijski odmerek, v 16. tednu doseglo klinično remisijo, 58% pa klinični odziv.

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

Podaljšanje študije

Bolniki, ki so v študiji UNIFI zaključili zdravljenje do 44. tedna, so lahko z zdravljenjem nadaljevali v podaljšanju študije. Med 400 vključenimi bolniki, ki so prejeli ustekinumab na 12 ali 18 tednov v podaljšani študiji se je simptomatska remisija v splošnem ohranila do 200. tedna pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem (ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom) in pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom, vključno z bolniki, neodzivnimi na zdravljenje z zaviralci TNF α in vedolizumabom. Med bolniki, pri katerih je zdravljenje z ustekinumabom trajalo 4 leta in ki so bili ocenjeni z uporabo popolne ocene Mayo ob ohranitvi odziva v 200. tednu, je 74,2 % (69/93) ohranilo zacelitev sluznice in 68,3 % (41/60) klinično remisijo.

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

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

Endoskopska normalizacija

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

Histološka in histološko endoskopska zacelitev sluznice

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

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

Zdravjem povezana kakovost življenja

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

Po 8 tednih v študiji UNIFI-I je pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, prišlo do statistično značilno večjega in klinično pomembnega izboljšanja pri celotni oceni po vprašalniku IBDQ,

vprašalnikov EQ-5D in EQ-5D VAS ter SF-36 povzetka ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score) in SF-36 povzetka ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) kot v skupini s placebom. Ta izboljšanja so se pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom v študiji UNIF-M, ohranila do 44. tedna. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z IBDQ in SF-36, se je med nadaljevanjem študije v glavnem ohranilo do 200. tedna.

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

Hospitalizacije in kirurški posegi zaradi ulceroznega kolitisa

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

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

Imunogenost

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri pediatrični populaciji niso preučevali in pri njih ni priporočljiva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriazo, po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana vrednost razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriarze in psoriatičnega artritisa. V analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazo je znašal navidezni očistek zdravila (CL/F) 0,465 l/dan, navidezni porazdelitveni volumen (V/F) pa 15,7 l. Spol ni vplival na CL/F ustekinumaba. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala nagnjenost k večjemu očistku ustekinumaba pri bolnikih, ki so imeli pozitiven izvid preiskave na protitelesa proti ustekinumabu.

Linearnost odmerkov

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

Primerjava enkratnega in večkratnega odmerjanja

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

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

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

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

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

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

Posebne populacije

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

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

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

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

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

Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri pediatrični populaciji niso preučevali in pri njih ni priporočljiva.

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).

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja, vključno s študijami za ovrednotenje farmakološke varnosti zdravila, ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka (npr. glede toksičnosti za organe). V študijah toksičnosti za razvoj in sposobnost razmnoževanja pri opicah *Cynomolgus* niso opazili niti neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samcih, niti prirojenih anomalij ali toksičnosti za razvoj pri mladičih. Pri miših niso opazili nobenih neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samcih 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 psoriazom. Z omenjenimi odmerki so pri opicah dosegli največje serumske koncentracije, ki so bile več kot 100-krat večje kot pri ljudeh.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

4 leta

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

4 leta

Posamezen napolnjen injekcijski peresnik se lahko shrani pri sobni temperaturi do 25 °C največ 31 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo se zapiše datum, ko je bil napolnjen injekcijski peresnik prvič vzet iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega 31-dnevnega obdobja pri sobni temperaturi lahko zdravilo enkrat vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Če se ga ne porabi v 31 dneh hranjenja pri sobni temperaturi, ga je treba zavreči. Zavreči jo je treba tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

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 25°C (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,5 ml raztopine v 1-ml injekcijski brizgi iz stekla tipa I z vstavljeno hipodermično iglo iz nerjavečega jekla, ki sta sestavljeni v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 ml raztopine v 1-ml injekcijski brizgi iz stekla tipa I z vstavljeno hipodermično iglo iz nerjavečega jekla, ki sta sestavljeni v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Zdravilo Qoyvolma 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 ne smete stresati. Pred subkutanim injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede 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 Qoyvolma doseči sobno temperaturo (približno pol ure na sobni temperaturi). Podrobnejša navodila so navedena v navodilu za dajanje.

Zdravilo Qoyvolma ne vsebuje konzervansov, zato neuporabljenega zdravila, ki ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku, ne smete uporabiti. Zdravilo Qoyvolma je na voljo v sterilnih napolnjenih injekcijskih peresnikih za enkratno uporabo. Napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme ponovno uporabiti. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/25/1925/005

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/25/1925/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. junij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

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

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

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

Qoyvolma 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

Zabeležite datum odvzema iz hladilnika: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje največ 31 dni, vendar prvotnega 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

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

EU/1/25/1925/003

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

Qoyvolma 130 mg sterilni koncentrat
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 VIALE (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
45 mg/0,5 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 15 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

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

EU/1/25/1925/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Qoyvolma 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 VIALE (45 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

45 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

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

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, voda za
injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA 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 25 °C) za enkratno obdobje največ 31 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

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

EU/1/25/1925/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Qoyvolma 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

Qoyvolma 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**

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za
injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA 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 25 °C) za enkratno obdobje največ 31

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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

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

EU/1/25/1925/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Qoyvolma 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

Qoyvolma 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**

Qoyvolma 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: saharoza, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za
injekcije.

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
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 ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje največ 31 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

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

EU/1/25/1925/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Qoyvolma 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)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Qoyvolma 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)****1. IME ZDRAVILA**

Qoyvolma 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: saharoza, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za
injekcije.

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
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 25 °C) za enkratno obdobje največ 31 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

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

EU/1/25/1925/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Qoyvolma 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

Qoyvolma 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

Qoyvolma 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 farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Qoyvolma in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Qoyvolma

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Qoyvolma

Zdravilo Qoyvolma se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

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

Crohnova bolezen

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

Ulcerozni kolitis

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Qoyvolma

Ne uporabljajte zdravila Qoyvolma

- **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 Qoyvolma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Qoyvolma, svojemu 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 zdravilo Qoyvolma, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- **če ste se že zdravili zaradi psoriaze z drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- **če imate ali ste nedavno imeli okužbo ali nenormalne odprtine na koži (fistule).**
- **če so se pojavili novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psoriaro, ali na zdravi koži.
- **če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa,** kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Qoyvolma.

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

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Qoyvolma ni priporočljivo za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg, ali za otroke z ulceroznim kolitisom, mlajše od 18 let, ker ga pri tej starostni skupini še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Qoyvolma

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

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Qoyvolma vsebuje natrij

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

Zdravilo Qoyvolma vsebuje polisorbata 80

Zdravilo Qoyvolma vsebuje 10,37 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,40 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako vam bodo injicirali zdravilo Qoyvolma

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

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

Koliko zdravila Qoyvolma uporabimo

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

Otroci s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo najmanj 40 kg

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

Vaša telesna masa	Odmerek
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

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

Kako uporabljamo zdravilo Qoyvolma

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Qoyvolma

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

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

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavi 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

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

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

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Qoyvolma 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 (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavi 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).

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

Med uporabo zdravila Qoyvolma 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, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

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

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

Drugi neželeni učinki

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

- driska
- siljenje na bruhanje
- 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Qoyvolma

- Zdravilo Qoyvolma 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje boste prejeli v bolnišnici ali kliniki in vam ga ne bo treba shranjevati ali z njim rokovati.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8°C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Posamezne vialo zdravila Qoyvolma se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 31 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. V prostor na škatli

zabeležite datum, ko ste vialo prvič vzeli iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega 31-dnevnega obdobja pri sobni temperaturi lahko zdravilo enkrat vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Vialo zavrzite, če je ne uporabite v 31 dneh pri sobni temperaturi ali do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, kar nastopi prej.

- Vial zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Izgled zdravila Qoyvolma in vsebina pakiranja

Zdravilo Qoyvolma je bister do rahlo opalescenten, brezbarven do blede 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

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

Proizvajalec

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

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

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

Španija

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: <{MM/LLLL}>.

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost:

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

Navodila za redčenje

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

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Qoyvolma izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.1, Preglednica 1, Preglednica 2). Ena 26 ml viala zdravila Qoyvolma vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila Qoyvolma.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvezmite volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Qoyvolma, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Qoyvolma odvezmite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml).
3. Iz vsake viale izvlecite 26 ml zdravila Qoyvolma 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 osemindesetih urah po redčenju v infuzijski vrečki.

6. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
7. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Shranjevanje

Če je potrebno, se lahko razredčena raztopina za infundiranje shranjuje pri sobni temperaturi do 25 °C. Infundiranje je treba zaključiti v 48 urah po redčenju v infuzijski vrečki. Ne zamrzujte.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje 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 Qoyvolma dajal otroku vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Qoyvolma in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Qoyvolma

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Qoyvolma

Zdravilo Qoyvolma se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih boleznih:

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

Psoriaza s plaki

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

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

Zdravilo Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma.

Ulcerozni kolitis

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Qoyvolma

Ne uporabljajte zdravila Qoyvolma

- 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 Qoyvolma, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Qoyvolma, svojemu 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 zdravilo Qoyvolma, 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 psoriaro, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Qoyvolma.

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

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Qoyvolma ni priporočljivo za otroke s psoriaro, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Qoyvolma

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

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Qoyvolma bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Qoyvolma za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, 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 zdravilo Qoyvolma. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Qoyvolma.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Qoyvolma vsebuje polisorbata 80

Zdravilo Qoyvolma vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

Koliko zdravila Qoyvolma uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

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

Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis

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

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več

Psoriaza

- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Qoyvolma, vključno s količino zdravila (volumnom), ki ga je treba injicirati, da boste prejeli pravi odmerek. Pravi odmerek za vas je odvisen od vaše telesne mase v času odmerka.
- Če tehtate manj kot 60 kg, je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

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

Kako uporabljamo zdravilo Qoyvolma

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Qoyvolma

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

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

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo 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 Qoyvolma 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 (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavi 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).

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

Med uporabo zdravila Qoyvolma 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, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Qoyvolma 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
- siljenje na bruhanje
- 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 (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 luščecimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali 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 Qoyvolma

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, se lahko posamezne vialo zdravila Qoyvolma shranjujejo pri sobni temperaturi do 30 °C največ 15 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo se zapiše datum, ko je bila viala prvič vzeta iz hladilnika, in datum zavrženja. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, navedenega na škatli. Viala, ki je bila shranjena pri sobni temperaturi (do 30 °C) se ne sme dati nazaj v hladilnik. Če se je ne porabi v 15 dneh hranjenja pri sobni temperaturi, jo je treba zavreči. Zavreči jo je treba tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti.
- Vialo zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Izgled zdravila Qoyvolma in vsebina pakiranja

Zdravilo Qoyvolma je bistra do rahlo opalescentna (z bisernim sijajem), brezbarvna do blede rumena raztopina za injiciranje. Pakirana je v kartonsko škatlo z 3 ml stekleno vialo z 1 odmerkom. Ena viala vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

Proizvajalec

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles

06410, Biot

Francija

MIDAS Pharma GmbH

Rheinstrasse 49

55218 West Ingelheim Am Rhein

Rhineland-Palatinate

Nemčija

Kymos S.L.

Ronda de Can Fatjó 7B

Parc Tecnològic del Valles

08290 Cerdanyola Del Valles

Barcelona

Španija

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: <{MM/LLLL}>.

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodila za dajanje

Ta navodila za dajanje vsebujejo informacije o načinu injiciranja zdravila Qoyvolma iz viala.

Ta navodila za dajanje preberite pred uporabo zdravila Qoyvolma. **Dokler vam ne pokažejo, kako morate injicirati zdravilo Qoyvolma iz viala, ga ne injicirajte ne sebi ne komu drugemu.**

Zdravstveni delavec lahko vam ali vašemu skrbniku pokaže, kako pravilno pripraviti, izmeriti odmerek in dati injekcijo zdravila Qoyvolma, preden boste to sami počeli prvič. Ta navodila za dajanje shranite. Če imate kakršna koli vprašanja, se obrnite na zdravstvenega delavca.

Zdravilo Qoyvolma se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več.

Ta viala zdravila Qoyvolma je samo za enkratno uporabo. Vsebuje 45 mg zdravila Qoyvolma za injiciranje pod kožo (subkutano injiciranje).

Pomembne informacije

- Pred uporabo zdravila Qoyvolma pozorno preberite vsa navodila.
- Vprašajte zdravstvenega delavca, kako pogosto si boste morali injicirati zdravilo.
- Pred začetkom preglejte škatlo in se prepričajte, da imate pravi odmerek.
 - Če je vaš odmerek 45 mg ali manj, boste prejeli eno 45-mg vialo.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dve 45-mg viali in **si boste morali dati dve injekciji, takoj eno za drugo.**
- **Pri otrocih in mladostnikih (starih od 6 do 17 let)** je priporočljivo, da zdravilo Qoyvolma daje odrasla oseba oziroma da se daje pod njenim nadzorom.
- Otroci s pediatrično psoriazo in telesno maso manj kot 60 kg potrebujejo odmerek, manjši od 45 mg.
- Vedno uporabljajte injekcijsko brizgo, ki vam jo je priskrbel farmacevt, da odmerite pravilno količino zdravila Qoyvolma.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na viali in škatli. Če je rok uporabnosti potekel, zdravila ne uporabite. Če je rok uporabnosti potekel, se za pomoč obrnite na zdravnika ali farmacevta.
- Vialo preglejte glede prisotnosti morebitnih delcev ali spremembe barve. Vialo mora biti videti bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do blede rumena, z nekaj belimi delci.
- Zdravila Qoyvolma **ne** uporabite, če je bilo zamrznjeno, je spremenjene barve, motno ali vsebuje velike delce. Priskrbite si novo vialo.
- Da ne bi prišlo do poškodb zaradi vboda z iglo, pokrovčkov ne nameščajte nazaj na igle.
- Uporabljeno injekcijsko brizgo in iglo oz. igle takoj po uporabi zavržite.
- Viala zdravila Qoyvolma **ne** uporabite več kot enkrat, tudi če je v viali ostalo še kaj zdravila. Po preobodu gumijastega zamaška se zdravilo Qoyvolma lahko kontaminira s škodljivimi bakterijami, ki bi ob ponovni uporabi lahko povzročile okužbo. Zato vse morebitno neuporabljeno zdravilo Qoyvolma po dajanju injekcije zavržite.
- Viala zdravila Qoyvolma po uporabi varno zavržite (odstranite).
- Zdravilo Qoyvolma je namenjeno samo za subkutano uporabo. **Ne** injicirajte si zdravila Qoyvolma v žilo.
- **Ne** mešajte zdravila Qoyvolma z drugimi tekočinami za injiciranje.

Shranjevanje zdravila Qoyvolma

- Neuporabljeno vialo zdravila Qoyvolma shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
 - Po potrebi se posamezne viala lahko shranjujejo pri sobni temperaturi do 30 °C za največ enkratno obdobje do 15 dni v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Vialo zavržite, če je niste uporabili v 15 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi.
- Vialo zdravila Qoyvolma shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Viala zdravila Qoyvolma med shranjevanjem **ne** odstranjujte iz originalne ovojnine.
- Viala zdravila Qoyvolma nikoli **ne** stresajte.

- S tresenjem vial bi lahko poškodovali zdravilo Qoyvolma. Če je vialo kdo stresal, je **ne** uporabite. Priskrbite si novo vialo.
- Viala zdravila Qoyvolma **ne** segrevajte.
- Viala zdravila Qoyvolma **ne** zamrzujte.
- Viala zdravila Qoyvolma **ne** postavljajte na neposredno sončno svetlobo.
- **Vialo zdravila Qoyvolma in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom. Vsebuje majhne dele.**

Pojasnitev terminologije (glejte sliko A)



Slika A

Priprava na injiciranje zdravila Qoyvolma

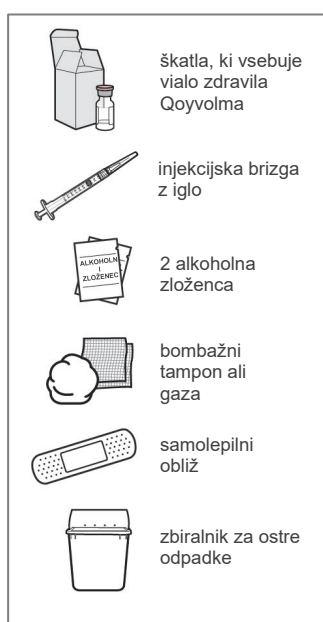
1. Zberite potrebščine za injiciranje.

- Pripravite čisto, ravno površino, na primer na mizi ali delovnem pultu, v dobro osvetljenem območju.
- Iz hladilnika vzemite škatlo, ki vsebuje vialo zdravila Qoyvolma, ki jo potrebujete za dajanje predpisanega odmerka.
- Prepričajte se, da imate naslednje potrebščine (glejte **sliko B**):
 - škatlo, ki vsebuje vialo zdravila Qoyvolma

V škatli ni priloženo naslednje:

- injekcijska brizga z iglo
- 2 alkoholna zloženca
- bombažni tampon ali gaza
- samolepilni obliž
- zbiralnik za ostre odpadke

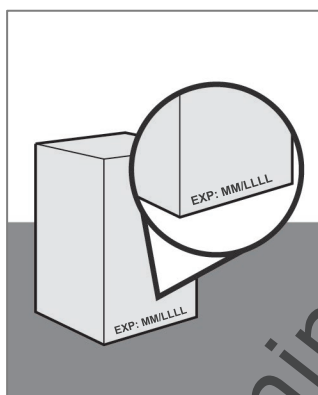
Opomba: Morda vam bo moral zdravstveni delavec napisati recept, da boste v lekarni prejeli injekcijske brizge s pritrjenimi iglami.



Slika B

2. Na škatli preverite datum izteka roka uporabnosti (glejte sliko C).

- Ne uporabite, če je rok uporabnosti pretekel. Če je rok uporabnosti potekel, celotno pakiranje vrnite v lekarno.

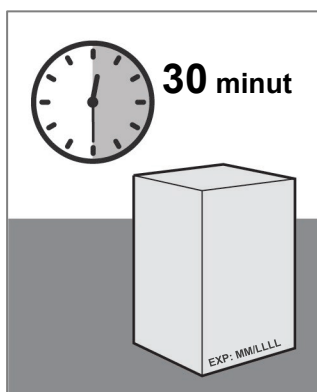


Slika C

3. Počakajte 30 minut.

- Škatlo, ki vsebuje vialo zdravila Qoyvolma, vzemite iz hladilnika.
 - Škatlo 30 minut pustite pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C, da se ogreje (glejte sliko D).
- Vialo **ne** segrevajte z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica.

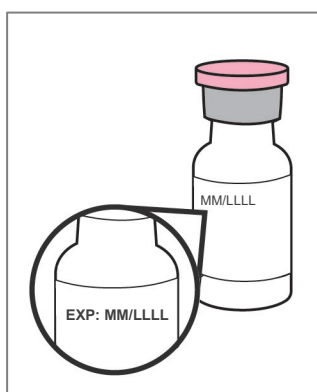
- Če viala ne doseže sobne temperature, to lahko povzroči neprijeten občutek pri injiciranju in težje injiciranje.



Slika D

4. Preglejte vialo zdravila Qoyvolma.

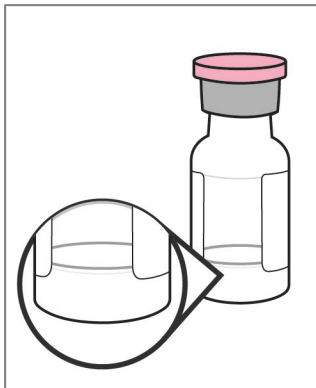
- Preglejte vialo in se prepričajte, da imate pravo zdravilo (Qoyvolma) in odmerek.
- Preglejte vialo in se prepričajte, da ni počena ali poškodovana.
 - Zdravila Qoyvolma **ne** uporabite, če je viala padla ali je poškodovana.
- Na nalepki viala (glejte **sliko E**) preverite datum izteka roka uporabnosti.
 - Zdravila Qoyvolma **ne** uporabite, če je rok uporabnosti potekel.



Slika E

5. Preglejte zdravilo.

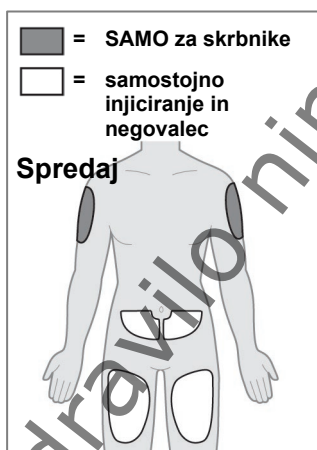
- a. Preglejte zdravilo v viali in potrdite, da je tekočina bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do blede rumena. (Glejte **sliko F**).
- Zdravila Qoyvolma **ne** uporabite, če je tekočina spremenjene barve ali motna ali če vsebuje vidne kosme ali delce.



Slika F

6. Izberite primerno mesto injiciranja (glejte sliko G).

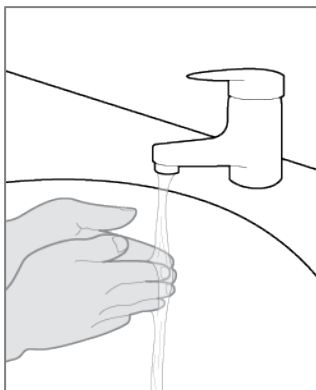
- a. Injicirate lahko v:
- zgornji del stegen;
 - spodnji del trebuha, razen 5 cm okrog popka;
 - zunanji del nadlahti, če ste skrbnik.
- Ne injicirajte v materina znamenja, brazgotine, modrice ali predele, kjer je koža občutljiva, rdeča, otrdeli ali razpokani. Če je mogoče, ne uporabite predelov kože, ki kažejo znake psoriaze.
 - Ne injicirajte skozi oblačila.
- b. Za vsako novo injekcijo izberite drugo mesto injiciranja, ki naj bo vsaj 2,5 cm stran od predela, ki ste ga uporabili za zadnje injiciranje.



Slika G

7. Umijte si roke.

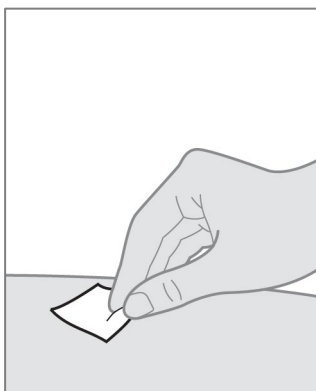
- a. Umijte si roke z milom in vodo ter jih temeljito osušite (glejte **sliko H**).



Slika H

8. Očistite mesto injiciranja.

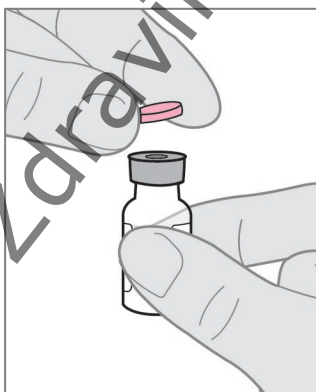
- a. Kožo na predelu, v katerega si nameravate dati injekcijo, očistite z alkoholnim zložencem in s krožnimi gibi (glejte **sliko I**).
- Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši. Pred injiciranjem **ne** pihajte v mesto injiciranja in se ga ne dotikajte.



Slika I

9. Z vial odstranite zaščitni pokrovček.

- a. Z vial zdravila Qoyvolma odstranite zaščitni pokrovček (glejte **sliko J**).
- Ne odstranjujte gumijastega zamaška.



Slika J

10. Očistite gumijasti zamašek.

- a. Gumijasti zamašek viala očistite z alkoholnim zložencem in počakajte, da se posuši.
 - Gumijastega zamaška se po čiščenju **ne** dotikajte.
- b. Vialo položite na ravno površino.

11. Z injekcijske brizge odstranite pokrovček igle.

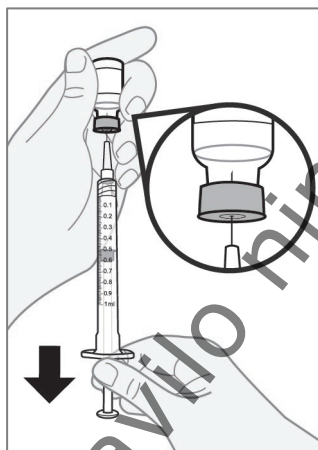
- a. Injekcijsko brizgo držite na sredini telesa brizge z iglo, obrnjeno stran od sebe, in pokrovček igle povlecite naravnost dol.
- b. Pokrovček igle takoj zavržite v zbiralnik za ostre odpadke (glejte **korak 19.**

Odstranjevanje zdravila Qoyvolma).

- Pokrovčka **ne** namestite nazaj na injekcijsko brizgo.
- Igle se **ne** dotikajte in ne pustite, da bi se igla česa dotaknila. Pri tem bi lahko prišlo do poškodbe zaradi vboda z iglo.
- Injekcijske brizge, ki je padla brez nameščenega pokrovčka, **ne** uporabite. Če se to zgodi, se za nadaljnja navodila obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali zdravstvenega delavca.

12. Izvlecite pravi odmerek.

- a. Iglo potisnite skozi gumijasti zamašek viala.
- b. Iglo pustite v viali ter injekcijsko brizgo in vialo skupaj obrnite navzdol (tako da je viala zgoraj).
- c. Injekcijsko brizgo in vialo čvrsto držite v eni roki. Poskrbite, da je konica igle v tekočini.
 - Pomembno je, da je konica igle vedno v tekočini. To preprečuje nastanek zračnih mehurčkov v injekcijski brizgi.
- d. Z drugo roko izvlecite bat brizge in napolnite injekcijsko brizgo s količino tekočine, ki vam jo je predpisal zdravnik. (Glejte **sliko K**).
 - Injekcijsko brizgo polnite, dokler se črna konica bata ne poravna z oznako, ki ustreza vašemu predpisanemu odmerku.

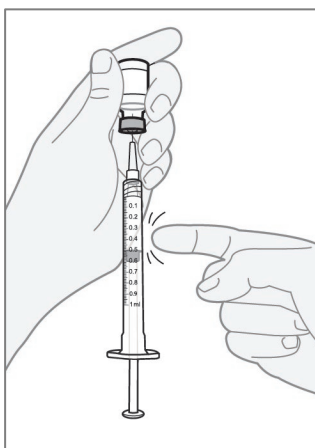


Slika K

13. Preverite prisotnost zračnih mehurčkov.

- Igle **ne** odstranjujete iz viala.
- a. Držite injekcijsko brizgo z iglo, obrnjeno navzgor, in preverite, ali vsebuje zračne mehurčke.
 - b. Če so zračni mehurčki prisotni, ob strani nežno potrkaite injekcijsko brizgo, dokler se zračni mehurčki ne dvignejo na vrh injekcijske brizge (glejte **sliko L**).

- c. Potiskajte bat brizge, dokler ne odstranite vseh zračnih mehurčkov (ne pa tekočine).
- Injekcijske brizge **ne** odlagajte in pazite, da se z iglo česa ne dotaknete.

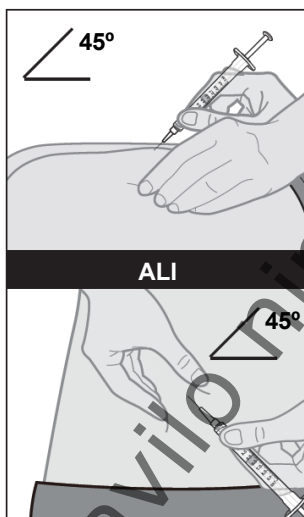


Slika L

Injiciranje zdravila Qoyvolma

14. Vstavite iglo v mesto injiciranja.

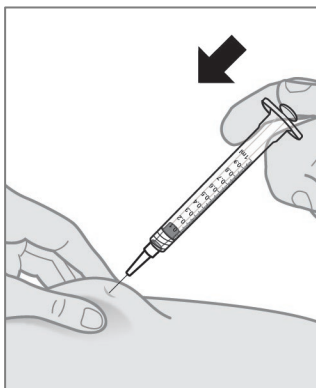
- a. Telo injekcijske brizge držite s palcem in kazalcem ene roke (glejte **sliko M**). Z drugo roko nežno stisnite očiščeno kožo med palcem in kazalcem. **Ne** stiskajte močno. *Opomba:* Gubo morate narediti zato, da se prepričate, da injicirate pod kožo (v maščobni predel) in ne globlje (v mišico).
- b. S hitrim gibom (»kot pikado«) vstavite celotno iglo v kožno gubo pod kotom 45 stopinj (glejte **sliko M**).
- Bata brizge nikoli ne vlecite nazaj.



Slika M

15. Injicirajte.

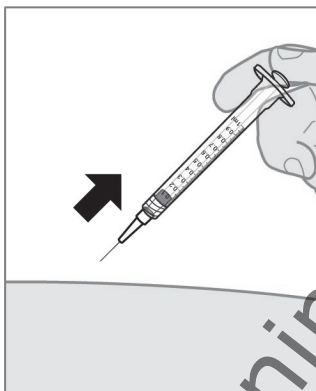
- a. Po vstavitvi igle s palcem počasi in enakomerno potiskajte bat brizge do konca telesa brizge. Stalno ohranjajte kožno gubo.
 - Prepričajte se, da ste injicirali vso tekočino zdravila Qoyvolma (glejte **sliko N**).



Slika N

16. Injekcijsko brizgo odstranite z mesta injiciranja.

- a. Ko je injekcijska brizga prazna, sprostite kožno gubo in brizgo počasi umaknite z mesta injiciranja. (Glejte **sliko O**).
 - Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na uporabljeno iglo. Namestitev pokrovčka na uporabljeno iglo lahko privede do poškodbe zaradi vboda z iglo.
 - Injekcijske brizge **ne** uporabite ponovno.
 - Mesta injiciranja **ne** drgnite.



Slika O

Po injiciranju

17. Oskrba mesta injiciranja.

- Nekaj sekund po injekciji nežno pritiskajte alkoholni zloženec na mesto injiciranja. Na mestu injiciranja se lahko pojavi malo krvi ali tekočine. To je normalno. Če se pojavi manjša krvavitev, lahko na mesto injiciranja za 10 sekund pritisnete bombažni tampon ali gazo. Po potrebi lahko mesto injiciranja pokrijete z majhnim samolepilnim obližem.

18. Če za svoj odmerek potrebujete 2 injekciji, si TAKOJ dajte drugo injekcijo.

- Če je vaš odmerek 90 mg, boste imeli dve 45 mg viali. Drugo injekcijo si boste morali dati takoj po prvi.
- a. Za drugo injekcijo z novo vialo ponovite **korake od 5 do 17**.
 - Za drugo injekcijo izberite drugo mesto.

19. Odstranjevanje zdravila Qoyvolma.

- a. Uporabljeno injekcijsko brizgo takoj po uporabi odložite v zbiralnik za ostre odpadke (glejte **sliko P**).
- Injekcijske brizge **ne** zavržite (odložite) med gospodinjske odpadke. Če nimate zbiralnika za ostre odpadke, lahko uporabite gospodinjsko posodo, ki jo je mogoče zapreti in je odporna proti vbodom.
- Zaradi varnosti in zdravja sebe in drugih ne smete igel in uporabljenih injekcijskih brizg nikoli uporabiti ponovno. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
- 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.



Slika P

Navodilo za uporabo

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Qoyvolma in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Qoyvolma

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Qoyvolma

Zdravilo Qoyvolma se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

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

Psoriaza s plaki

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

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

Zdravilo Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma.

Ulcerozni kolitis

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Qoyvolma

Ne uporabljajte zdravila Qoyvolma

- 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 Qoyvolma, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Qoyvolma, svojemu 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 zdravilo Qoyvolma, 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 psoriaro, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Qoyvolma.

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

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Qoyvolma ni priporočljivo za otroke s psoriaro, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Qoyvolma

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

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušnje z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Qoyvolma bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Qoyvolma za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, 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 zdravilo Qoyvolma. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Qoyvolma.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Qoyvolma vsebuje polisorbata 80

Zdravilo Qoyvolma vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

Koliko zdravila Qoyvolma uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

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

Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis

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

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več

Psoriaza

- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Qoyvolma, 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.
- Za otroke, ki morajo prejeti odmerek, manjši od 45 mg, je na voljo 45 mg viala.
- Če tehtate manj kot 60 kg, je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

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

Kako uporabljamo zdravilo Qoyvolma

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Qoyvolma

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

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

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo 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 Qoyvolma 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 (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavi 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).

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

Med uporabo zdravila Qoyvolma 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, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Qoyvolma 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
- siljenje na bruhanje
- 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 (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 luščecimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali 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 Qoyvolma

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Qoyvolma shranjujete pri sobni temperaturi do največ 25 °C, največ 31 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 31-dnevnega obdobja pri sobni temperaturi lahko zdravilo enkrat vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Če brizge ne uporabite v 31 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Vialo zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Izgled zdravila Qoyvolma in vsebina pakiranja

Zdravilo Qoyvolma je bistra do rahlo opalescentna (z bisernim sijajem), brezbarvna do blede 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

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

Proizvajalec

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: <{MM/LLLL}>.

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za injiciranje zdravila

Na začetku zdravljenja vam bo zdravstveni delavec pomagal pri prvi injekciji. Lahko pa se z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Qoyvolma vbrizgali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Qoyvolma injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako si sami dati injekcijo, se posvetujte z zdravnikom.

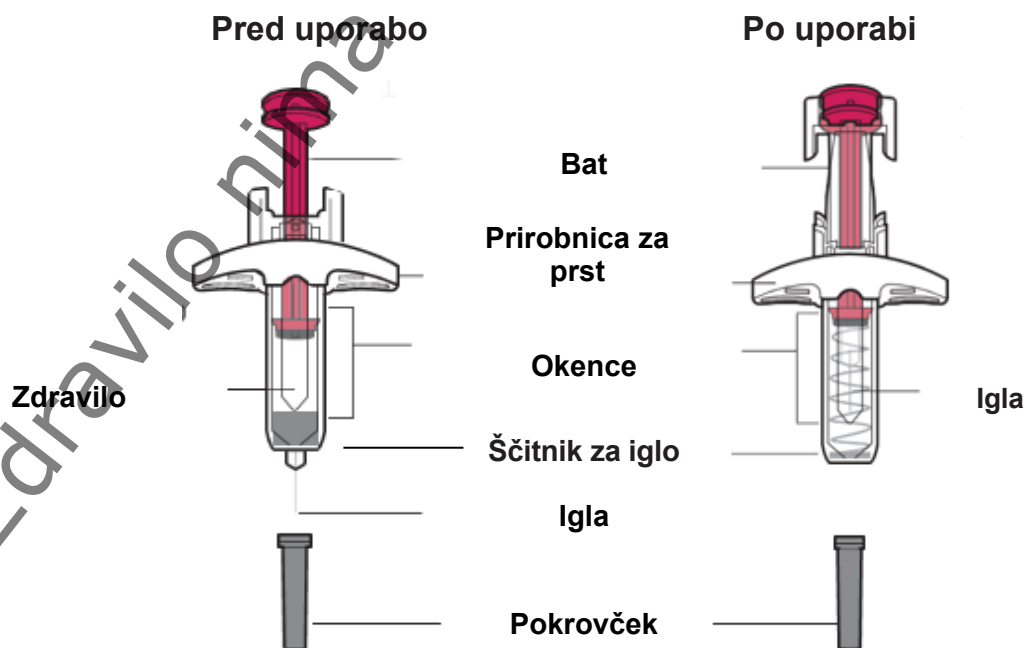
Pomembne informacije

- Ne odpirajte zapečatenih škatel, dokler niste pripravljeni uporabiti napolnjene injekcijske brizge.
- Pokrovčka **ne** odstranite, dokler ne boste dali injekcije.
- Zdravila Qoyvolma **ne** mešajte z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite ponovno. Uporabljeno napolnjeno brizgo takoj po uporabi odvrzite v vsebnik za ostre odpadke (glejte **korak 14. Odstranjevanje zdravila Qoyvolma**).

Shranjevanje zdravila

- **Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte zunaj dosega in pogleda otrok.** Vsebuje majhne delce.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo hranite v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. **Ne** zamrzujte.
- Zdravilo shranjujte zaprto v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Po potrebi lahko posamezne napolnjene injekcijske brizge zdravila Qoyvolma hranite tudi pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 31 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- V prostor na škatli zabeležite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika
- Kadar koli pred koncem tega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi lahko zdravilo **enkrat** vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvega datuma izteka roka uporabnosti.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Qoyvolma **ne** stresajte. Močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.
- **Ne** uporabite zdravila, ki je bilo močno pretreseno.
- **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, ki je padla na tla.

Deli napolnjene injekcijske brizge (glejte sliko A)



Slika A

Priprava na injiciranje



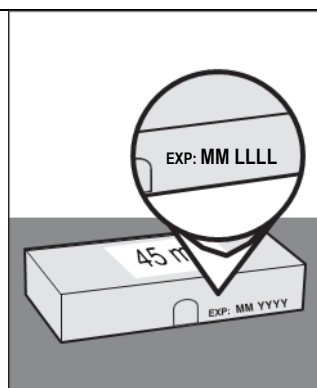
Slika B

1. Zberite potrebščine za injiciranje

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz hladilnika vzemite škatlo(e), ki vsebuje(jo) napolnjeno(e) injekcijsko(e) iglo(e), potrebno(e) za dajanje predpisanega odmerka.
- Prepričajte se, da imate naslednje potrebščine (glejte sliko B):
 - škatlo, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo

V škatli ni priloženo:

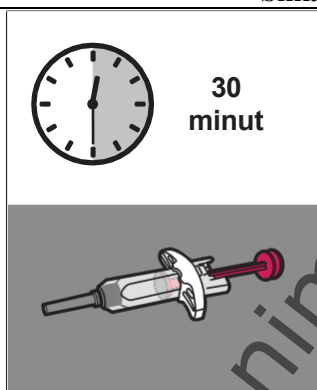
- kosem vate ali gaza
- samolepilni obliž
- vsebnik za ostre odpadke
- alkoholni zloženeček



Slika C

2. Preverite datum poteka roka uporabnosti na škatli (glejte sliko C).

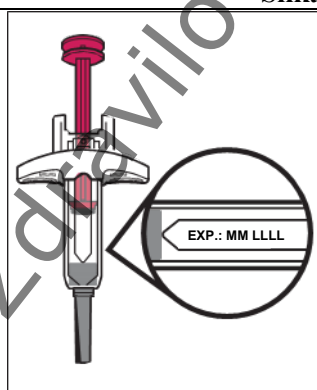
- Ne uporabite, če je potekel rok uporabnosti. Če je rok uporabnosti potekel, celotno pakiranje vrnite v lekarno.



Slika D

3. Počakajte 30 minut.

- Odprite škatlo. Primite za telo brizge in napolnjeno injekcijsko brizgo dvignite iz škatle.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite zunaj škatle približno 30 minut pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C), da se ogreje (glejte sliko D).
 - Tako bo tekočina dosegla primerno temperaturo za injiciranje (sobna temperatura).
 - Ne ogrevajte napolnjene injekcijske brizge z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica.
 - Ne držite za bat beta ali pokrovček.
 - Nikoli **ne** povlecite bata nazaj.

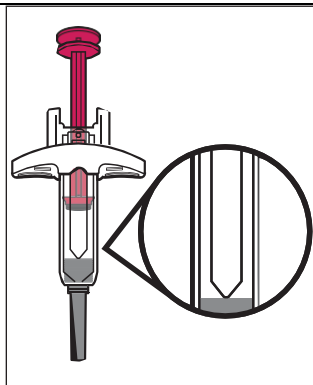


Slika E

4. Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo.

- Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da imate pravo zdravilo (Qoyvolma) in pravilen odmerek.
- Preverite napolnjeno(e) injekcijsko(e) brizgo(e), da se prepričate o pravilnem številu napolnjenih injekcijskih brizg in jakosti:
 - Če je vaš odmerek 45 mg, boste dobili eno napolnjeno injekcijsko brizgo s 45 mg zdravila Qoyvolma.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste dobili dve napolnjeni injekcijski brizgi s 45 mg zdravila Qoyvolma in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za ti injekciji (npr. eno injekcijo v desno stegno in drugo injekcijo v levo stegno) in si ju injicirajte eno za drugo.
- Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da ni razpokana ali poškodovana.

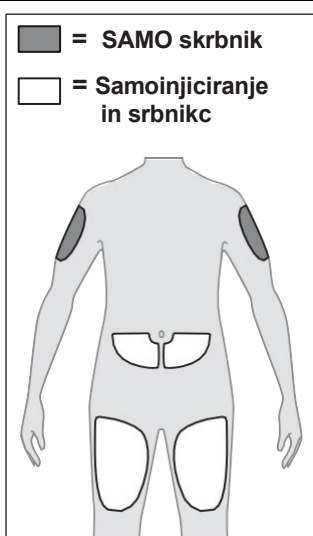
- d. Preverite rok uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge (glejte **sliko E**).
- **Ne** uporabite, če je rok uporabnosti potekel.
 - **Ne** stresajte napolnjene injekcijske brizge.



Slika F

5. Preglejte zdravilo.

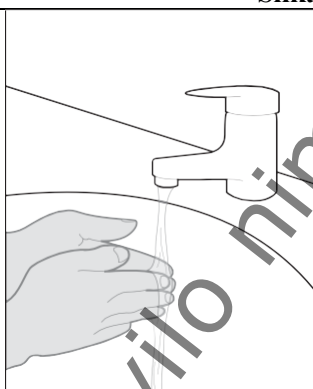
- a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do bledo rumena (glejte **sliko F**).
- **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je tekočina obarvana ali motna.
 - V tekočini boste morda videli zračne mehurčke. To je normalno.



Slika G

6. Izberite ustrezno mesto injiciranja (glejte sliko G).

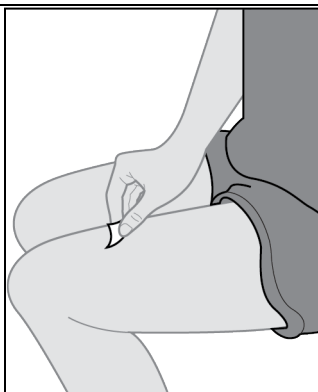
- a. Injicirate lahko v:
- stegno,
 - spodnji del trebuha, razen 5 cm okoli popka,
 - zunanji del nadlakti, če ste skrbnik.
 - **Ne** injicirajte v znamenja, brazgotine, modrice ali predele, kjer je koža občutljiva, rdeča, trda ali razpokana. Če je mogoče, ne uporabljajte predelov kože, ki kažejo znake luskavice.
 - **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- b. Za vsako novo injekcijo izberite drugo mesto injiciranja, ki naj bo od zadnjega mesta injiciranja oddaljeno vsaj 2,5 cm.



Slika H

7. Umijte si roke.

- a. Roke si umijte z milom in vodo, nato pa jih povsem osušite (glejte **sliko H**).

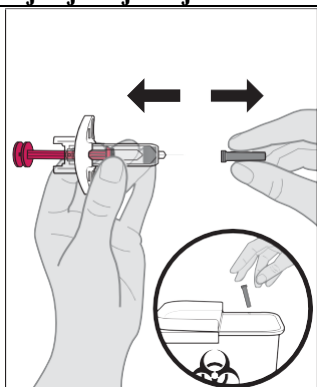


Slika I

8. Očistite mesto injiciranja.

- Mesto injiciranja očistite s krožnimi gibi z alkoholnim zložencem (glejte **sliko I**).
- Pred injiciranjem naj se koža posuši.
 - Na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga ne dotikajte ponovno pred injiciranjem.

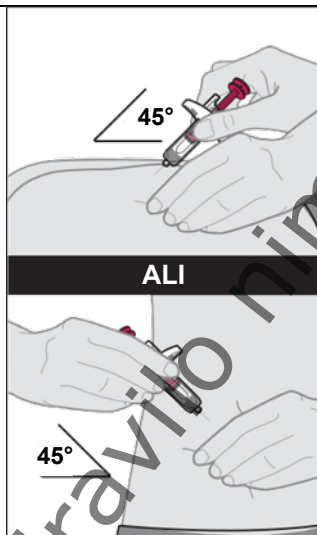
Dajanje injekcije



Slika J

9. Odstranite pokrovček.

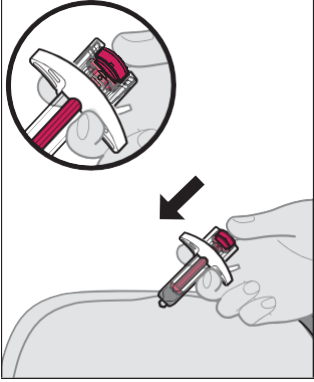
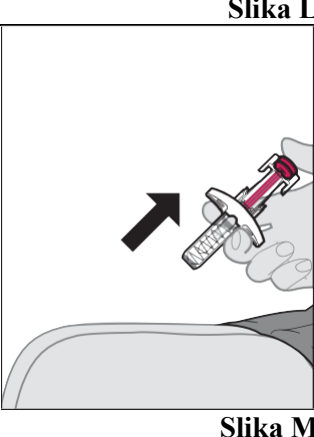
- Ko ste pripravljeni na injiciranje zdravila Qoyvolma, z igle odstranite pokrovček, tako da držite telo napolnjene injekcijske brizge v eni roki med palcem in kazalcem (glejte **sliko J**).
 - Med odstranjevanjem pokrovčka **ne** držite bata.
 - Morda boste opazili zračni mehurček v napolnjeni injekcijski brizgi ali nekaj kapljic tekočine na konici igle. To je normalno.
- Pokrovček takoj odstranite v vsebnik za ostre odpadke (glejte **korak 14** in **sliko J**).
 - Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je padla na tla brez nameščenega pokrovčka igle. Če se vam to zgodi, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.
 - Odmerek si injicirajte takoj, ko z igle odstranite pokrovček.
 - Pokrovčka **ne** nameščajte več na napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Igle se **ne** dotikajte, da se ne zbodete.



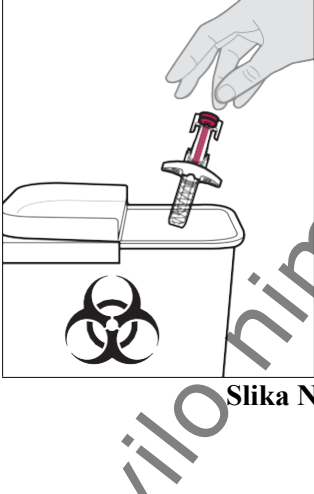
Slika K

10. Napolnjeno injekcijsko brizgo vbodite v mesto injiciranja.

- Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem.
- S palcem in kazalcem druge roke nežno stisnite očiščeno kožo. **Ne** stiskajte preveč.
Opomba: Pomembno je, da kožo stisnete, da zagotovite injiciranje pod kožo (v maščobo), a ne globlje (v mišico).
- S hitro potezo, podobno metanju pikada, iglo pod 45-stopinjskim kotom vstavite do konca v kožno gubo (glejte **sliko K**).
 - Bata nikoli ne povlecite nazaj.**

	11. Dajte injekcijo. a. Ko je igla vstavljena, izpustite kožno gubo. b. Bat počasi potisnite do konca navzdol, dokler ne injicirate celotnega odmerka zdravila in je brizga prazna (glejte sliko L). • Ne spreminjajte položaja napolnjene injekcijske brizge, ko se je injiciranje začelo. • Če bata ne pritisnete do konca, se ščitnik igle ne bo iztegnil, da bi iglo prekril, ko jo izvlečete.
	12. Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite z mesta injiciranja. a. Ko je napolnjena injekcijska brizga prazna in iglo izvlečete, jo počasi umaknite, pri čemer dvignite palec z bata, dokler ščitnik igle ne prekrije do konca (glejte sliko M). • Če igla ni prekrita, previdno nadaljujte z odstranjevanjem igle (glejte korak 14, Odstranjevanje zdravila Qoyvolma). • Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite ponovno. • Ne drgnite mesta injiciranja.

Po injiciranju

13. Nega mesta injiciranja. a. Če se pojavi manjša krvavitev, na mesto injiciranja nežno pritisnete kosem vate ali gazo, ne drgnite, in po potrebi namestite samolepilni obliž.	
	14. Odstranjevanje zdravila Qoyvolma. a. Napolnjeno injekcijsko brizgo dajte v vsebnik za ostre odpadke takoj po uporabi (glejte sliko N). b. Napolnjene injekcijske brizge ne odstranite (zavržite) med gospodinjske odpadke. • Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki ga je mogoče zapreti in ga ni mogoče prebosti. • Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb igel in uporabljenih brizg nikoli ne smete ponovno uporabiti. Vsako neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami. • Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom.

Navodilo za uporabo

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Qoyvolma in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Qoyvolma

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Qoyvolma

Zdravilo Qoyvolma se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih boleznih:

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

Psoriaza s plaki

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

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

Zdravilo Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma.

Ulcerozni kolitis

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Qoyvolma

Ne uporabljajte zdravila Qoyvolma

- 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 Qoyvolma, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Qoyvolma, svojemu 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 zdravilo Qoyvolma, 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 psoriaro, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Qoyvolma.

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

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Qoyvolma ni priporočljivo za otroke s psoriaro, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Qoyvolma

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

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušnje z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu

ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Qoyvolma vsebuje polisorbata 80

Zdravilo Qoyvolma vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

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

Koliko zdravila Qoyvolma uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

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

Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis

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

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več

Psoriaza

- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Qoyvolma, 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.
- Za otroke, ki morajo prejeti odmerek, manjši od 45 mg, je na voljo 45 mg viala.
- Če tehtate manj kot 60 kg, je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg je priporočeni odmerek zdravila Qoyvolma 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

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

Kako uporabljamo zdravilo Qoyvolma

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Qoyvolma

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

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

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo 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 Qoyvolma 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 (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavi 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).

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

Med uporabo zdravila Qoyvolma 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, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Qoyvolma 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
- siljenje na bruhanje
- 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 (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 luščecimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali 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 Qoyvolma

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Qoyvolma shranjujete pri sobni temperaturi do največ 25 °C, največ 31 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 31-dnevnega obdobja pri sobni temperaturi lahko zdravilo enkrat vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Če brizge ne uporabite v 31 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Vialo zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Izgled zdravila Qoyvolma in vsebina pakiranja

Zdravilo Qoyvolma je bistra do rahlo opalescentna (z bisernim sijajem), brezbarvna do blede 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

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

Proizvajalec

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: <{MM/LLLL}>.

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za injiciranje zdravila

Na začetku zdravljenja vam bo zdravstveni delavec pomagal pri prvi injekciji. Lahko pa se z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Qoyvolma vbrizgali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Qoyvolma injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako si sami dati injekcijo, se posvetujte z zdravnikom.

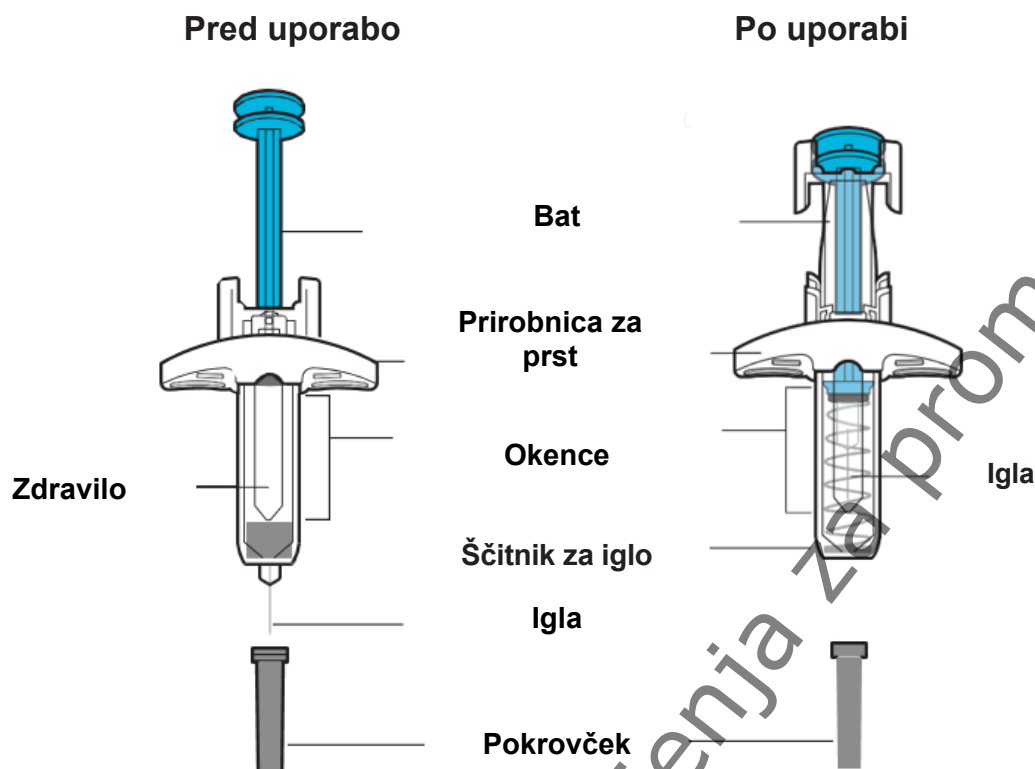
Pomembne informacije

- Ne odpirajte zapečatenih škatel, dokler niste pripravljeni uporabiti napolnjene injekcijske brizge.
- Pokrovčka **ne** odstranite, dokler ne boste dali injekcije.
- Zdravila Qoyvolma **ne** mešajte z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite ponovno. Uporabljeno napolnjeno brizgo takoj po uporabi odvrzite v vsebnik za ostre odpadke (glejte **korak 14. Odstranjevanje zdravila Qoyvolma**).

Shranjevanje zdravila

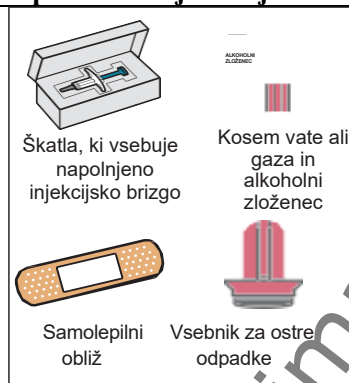
- **Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte zunaj dosega in pogleda otrok.** Vsebuje majhne delce.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo hranite v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. **Ne** zamrzujte.
- Zdravilo shranjujte zaprto v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Po potrebi lahko posamezne napolnjene injekcijske brizge zdravila Qoyvolma hranite tudi pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 31 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- V prostor na škatli zabeležite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika
- Kadar koli pred koncem tega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi lahko zdravilo **enkrat** vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Qoyvolma **ne** stresajte. Močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.
- **Ne** uporabite zdravila, ki je bilo močno pretreseno.
- **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, ki je padla na tla.

Deli napolnjene injekcijske brizge (glejte sliko A)



Slika A

Priprava na injiciranje



Slika B

1. Zberite potrebščine za injiciranje

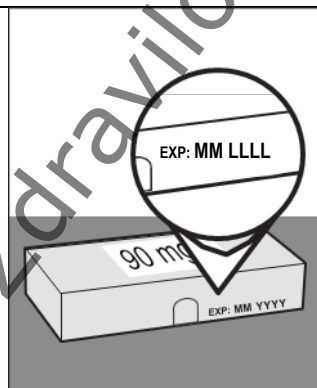
- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz hladilnika vzemite škatlo(e), ki vsebuje(jo) napolnjeno(e) injekcijsko(e) iglo(e), potrebno(e) za dajanje predpisanega odmerka.
- Prepričajte se, da imate naslednje potrebščine (glejte **sliko B**):
 - škatlo, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo

V škatli ni priloženo:

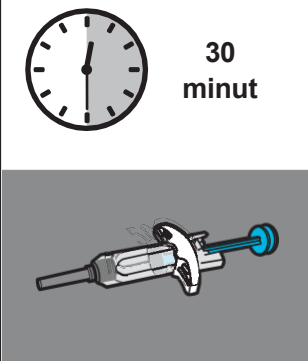
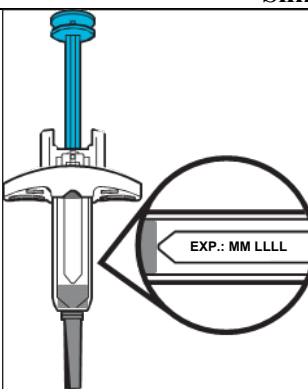
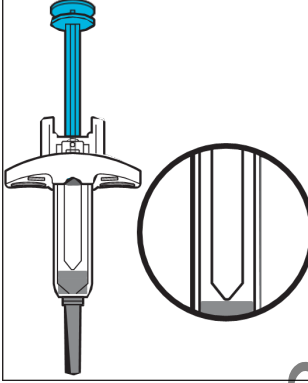
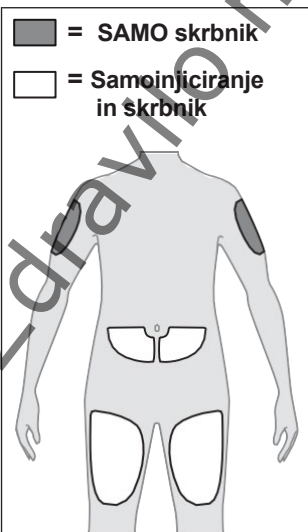
- kosom vate ali gaza
- samolepilni obliž
- vsebnik za ostre odpadke
- alkoholni zloženec

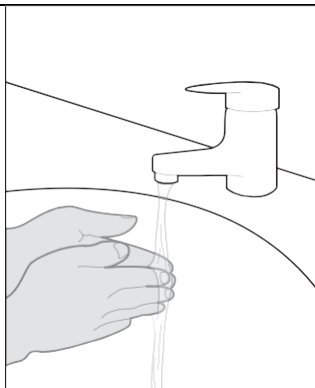
2. Preverite datum poteka roka uporabnosti na škatli (glejte **sliko C**).

- Ne uporabite, če je potekel rok uporabnosti. Če je rok uporabnosti potekel, celotno pakiranje vrnite v lekarno.



Slika C

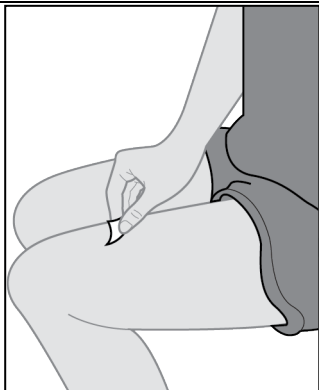
	3. Počakajte 30 minut. a. Odprite škatlo. Primite za telo brizge in napolnjeno injekcijsko brizgo dvignite iz škatle. b. Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite zunaj škatle približno 30 minut pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C), da se ogreje (glejte sliko D). • Tako bo tekočina dosegla primerno temperaturo za injiciranje (sobna temperatura). • Ne ogrevajte napolnjene injekcijske brizge z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica. • Ne držite za bat beta ali pokrovček. • Nikoli ne povlecite bata nazaj.
	4. Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo. a. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da imate pravo zdravilo (Qoyvolma) in pravilen odmerek. b. Preverite napolnjeno(e) injekcijsko(e) brizgo(e), da se prepričate o pravilnem številu napolnjenih injekcijskih brizg in jakosti: • Če je vaš odmerek 90 mg, boste dobili eno napolnjeno injekcijsko brizgo z 90 mg zdravila Qoyvolma. c. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da ni razpokana ali poškodovana. d. Preverite rok uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge (glejte sliko E). • Ne uporabite, če je rok uporabnosti potekel. • Ne stresajte napolnjene injekcijske brizge.
	5. Preglejte Zdravilo. a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena (glejte sliko F). • Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je tekočina obarvana ali motna. • V tekočini boste morda videli zračne mehurčke. To je normalno.
	6. Izberite ustrezno mesto injiciranja (glejte sliko G). a. Injicirate lahko v: - stegno, - spodnji del trebuha, razen 5 cm okoli popka, - zunanji del nadlakti, če ste skrbnik. • Ne injicirajte v znamenja, brazgotine, modrice ali predele, kjer je koža občutljiva, rdeča, trda ali razpokana. Če je mogoče, ne uporabljajte predelov kože, ki kažejo znake luskavice. • Ne injicirajte skozi oblačila. b. Za vsako novo injekcijo izberite drugo mesto injiciranja, ki naj bo od zadnjega mesta injiciranja oddaljeno vsaj 2,5 cm.



Slika H

7. Umijte si roke.

- a. Roke si umijte z milom in vodo, nato pa jih povsem osušite (glejte **slika H**).

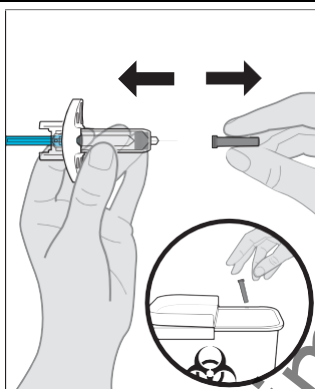


Slika I

8. Očistite mesto injiciranja.

- a. Mesto injiciranja očistite s krožnimi gibi z alkoholnim zložencem (glejte **slika I**).
- b. Pred injiciranjem naj se koža posuši.
- **Na mesto injiciranja ne pihajte in se ga ne dotikajte ponovno pred injiciranjem.**

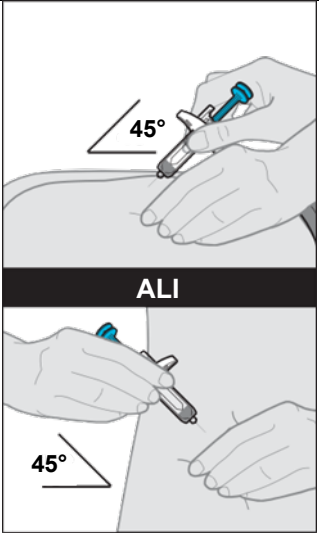
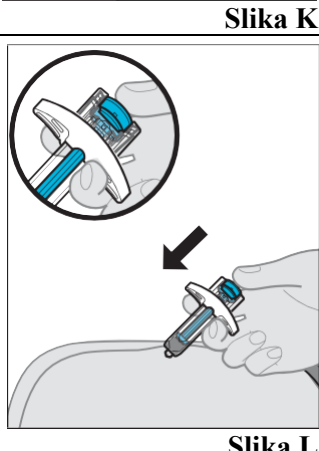
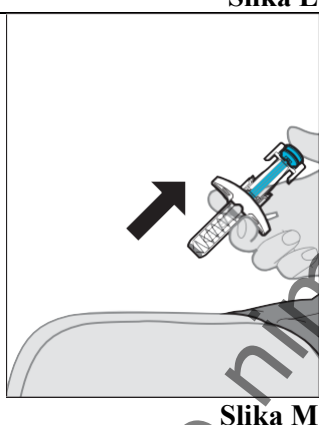
Dajanje injekcije



Slika J

9. Odstranite pokrovček.

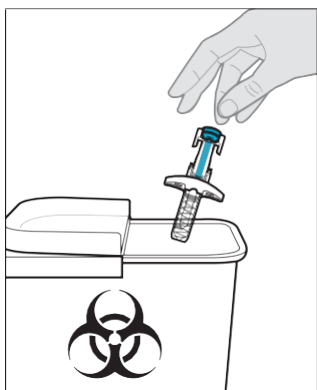
- a. Ko ste pripravljeni na injiciranje zdravila Qoyvolma, z igle odstranite pokrovček, tako da držite telo napolnjene injekcijske brizge v eni roki med palcem in kazalcem (glejte **slika J**).
- Med odstranjevanjem pokrovčka **ne** držite bata.
 - Morda boste opazili zračni mehurček v napolnjeni injekcijski brizgi ali nekaj kapljic tekočine na konici igle. To je normalno.
- b. Pokrovček takoj odstranite v vsebnik za ostre odpadke (glejte korak 14 in sliko J).
- **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je padla na tla brez nameščenega pokrovčka igle. Če se vam to zgodi, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.
 - Odmerek si injicirajte takoj, ko z igle odstranite pokrovček.
 - Pokrovčka **ne** nameščajte več na napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Igle se **ne** dotikajte, da se ne zbodete.

	10. Napolnjeno injekcijsko brizgo vbodite v mesto injiciranja. - Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem. - S palcem in kazalcem druge roke nežno stisnete očiščeno kožo. Ne stiskajte preveč. <i>Opomba:</i> Pomembno je, da kožo stisnete, da zagotovite injiciranje pod kožo (v maščobo), a ne globlje (v mišico). - S hitro potezo, podobno metanju pikada, iglo pod 45-stopinjskim kotom vstavite do konca v kožno gubo (glejte sliko K). Bata nikoli ne povlecite nazaj.
	11. Dajte injekcijo. - Ko je igla vstavljena, izpustite kožno gubo. - Bat počasi potisnete do konca navzdol, dokler ne injicirate celotnega odmerka zdravila in je brizga prazna (glejte sliko L). Ne spreminjajte položaja napolnjene injekcijske brizge, ko se je injiciranje začelo. - Če bata ne pritisnete do konca, se ščitnik igle ne bo iztegnil, da bi iglo prekril, ko jo odstranite.
	12. Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite z mesta injiciranja. - Ko je napolnjena injekcijska brizga prazna in iglo izvlečete, jo počasi umaknite, pri čemer dvignite palec z bata, dokler ščitnik igle ne prekrije do konca (glejte sliko M). - Če igla ni prekrita, previdno nadaljujte z odstranjevanjem igle (glejte korak 14, Odstranjevanje zdravila Qoyvolma). - Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite ponovno. Ne drgnite mesta injiciranja.

Po injiciranju

13. Nega mesta injiciranja.

- a. Če se pojavi manjša krvavitev, na mesto injiciranja nežno pritisnete kosem vate ali gazo, ne drgnite, in po potrebi namestite samolepilni obliž.



Slika N

14. Odstranjevanje zdravila Qoyvolma.

- a. Napolnjeno injekcijsko brizgo dajte v vsebnik za ostre odpadke takoj po uporabi (glejte **slika N**).
- b. Napolnjene injekcijske brizge ne odstranite (zavržite) med gospodinjske odpadke.
- Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki ga je mogoče zapreti in ga ni mogoče prebosti.
 - Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb igel in uporabljenih brizg nikoli ne smete ponovno uporabiti. Vsako neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.
 - Zdravila **ne** smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom.

Navodilo za uporabo

Qoyvolma 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku 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 farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Qoyvolma in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Qoyvolma

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Qoyvolma

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

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

Psoriaza s plaki

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

Zdravilo Qoyvolma, 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 psoriza. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Qoyvolma 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 Qoyvolma.

Ulcerozni kolitis

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Qoyvolma

Ne uporabljajte zdravila Qoyvolma

- 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 Qoyvolma, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Qoyvolma, svojemu 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 zdravilo Qoyvolma, 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 **pojaviли novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje **psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa**, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh

terapij sočasno z 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Qoyvolma.

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Qoyvolma v napolnjenem injekcijskem peresniku ni priporočljivo za otroke in mladostnike s psoriazom ali Crohnovo boleznijo, mlajše od 18 let, ker njegove uporabe pri tej starostni skupini niso preučili. Pri otrocih, starih 6 let in več, in mladostnikih s psoriazom je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo ali vialo. Pri otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg in imajo Crohnovo bolezen, je treba uporabiti raztopino za infundiranje, napolnjeno injekcijsko brizgo ali vialo.

Zdravilo Qoyvolma ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih s psoriatičnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, mlajših od 18 let, ali pri otrocih s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg, ker ga tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Qoyvolma

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

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Qoyvolma bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Qoyvolma za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, 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 zdravilo Qoyvolma. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Qoyvolma.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Qoyvolma vsebuje polisorbata 80

Zdravilo Qoyvolma vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

Koliko zdravila Qoyvolma uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

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

Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis

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

Kako uporabljamo zdravilo Qoyvolma

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Qoyvolma

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

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

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo 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 Qoyvolma ne smete več uporabljati.

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

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

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

Med uporabo zdravila Qoyvolma 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, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Qoyvolma 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
- siljenje na bruhanje
- 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 (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 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 (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 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 Qoyvolma

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Qoyvolma shranjujete pri sobni temperaturi do največ 25 °C, največ 31 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeni injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega 31-dnevnega obdobja pri sobni temperaturi lahko zdravilo enkrat vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite v 31 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, ga morate zavreči. Zavreči ga morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljenemu zdravilu, 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 Qoyvolma

- Učinkovina je ustekinumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Qoyvolma in vsebina pakiranja

Zdravilo Qoyvolma je bistra do rahlo opalescentna (z bisernim sijajem), brezbarvna do blede 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

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

Proizvajalec

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legaimail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: <{MM/LLLL}>.

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

Navodila za dajanje

Na začetku zdravljenja vam bo zdravstveni delavec pomagal pri prvi injekciji. Lahko pa se z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Qoyvolma vbrizgali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Qoyvolma injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako si sami dati injekcijo, se posvetujte z zdravnikom.

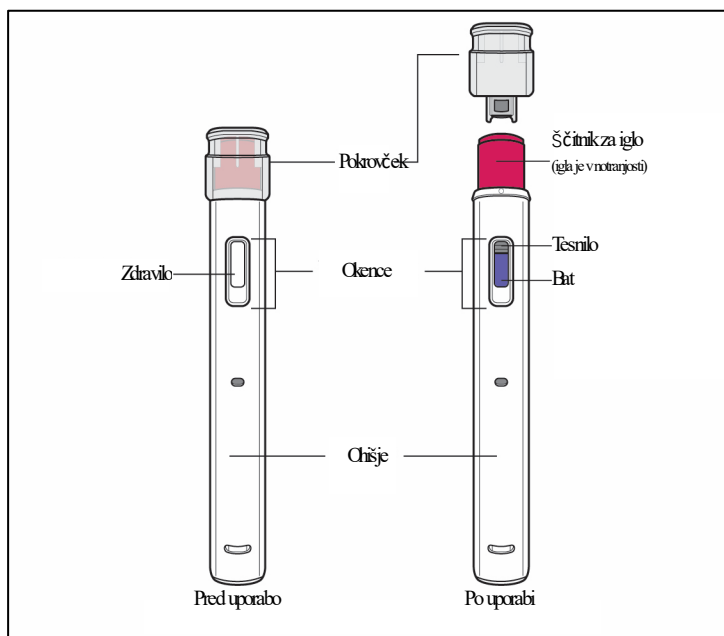
Pomembne informacije

- Napolnjeni injekcijski peresnik uporabite **samo**, če vas je zdravstveni delavec poučil, kako se pravilno pripraviti in dati injekcijo. **Ne poskušajte si zdravila injicirati sami, dokler vas o tem ne pouči zdravnik.**
- **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite ponovno.**
- **Ne** odpirajte zapečatenih škatel, dokler niste pripravljene uporabiti napolnjenega injekcijskega peresnika.
- Pokrovčka **ne** odstranite, dokler ne boste dali injekcije.
- Zdravila Qoyvolma **ne** mešajte z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je razpokan ali poškodovan.
- **Ne** uporabite zdravila, če je potekel rok uporabnosti.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** delite z drugimi.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite ponovno. Napolnjeni injekcijski peresnik takoj po uporabi odvrzite v vsebnik za ostre odpadke (glejte **korak 15. Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika**).

Shranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika

- **Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte nedosegljiv otrokom.** Zdravilo vsebuje majhne delce.
- Napolnjeni injekcijski peresnik hranite v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** zamrzujte.
- Po potrebi lahko posamezne napolnjene injekcijske peresnike zdravila Qoyvolma hranite tudi pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 31 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- V prostor na škatli zabeležite datum, ko ste napolnjene injekcijske peresnike prvič vzeli iz hladilnika.
- Kadar koli pred koncem tega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi lahko zdravilo **enkrat** vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.
- Zdravilo shranjujte zaprto v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če ste ga pustili na neposredni sončni svetlobi.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Qoyvolma **ne** stresajte. Močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.
- **Ne** uporabite zdravila, ki je bilo pretreseno.
- **Ne** uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je padel na trdo površino.
- Napolnjeni injekcijski peresnik vedno hranite na suhem mestu.

Deli napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Qoyvolma (glejte sliko A)



Slika A

Priprava na injiciranje

1. Zberite potrebščine za injiciranje.

- Prilagodite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz hladilnika vzemite škatlo(e), ki vsebuje(jo) napolnjeni(e) injekcijski(e) peresnik(e).
 - Odvisno od odmerka, ki vam ga je predpisal zdravstveni delavec, boste morda morali pripraviti enega ali več napolnjenih injekcijskih peresnikov in injicirati vso njihovo vsebino.
- Prepričajte se, da imate naslednje potrebščine (glejte **sliko B**):
 - škatlo, ki vsebuje napolnjen injekcijski peresnik

V škatli ni priloženo:

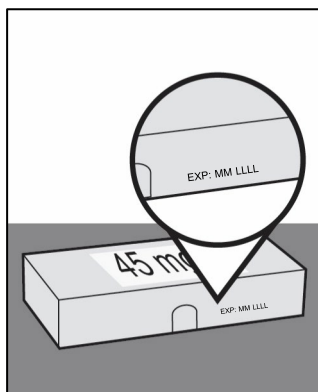
- kos vate ali gaza
- alkoholni zloženeček
- samolepilni obliž
- vsebnik za ostre odpadke



Slika B

2. Preverite datum poteka roka uporabnosti na škatli (glejte sliko C).

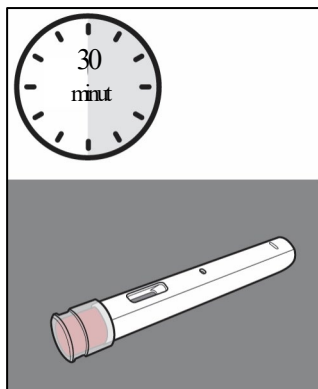
- Ne uporabite**, če je potekel rok uporabnosti. Če je rok uporabnosti potekel, celotno pakiranje vrnite v lekarno.



Slika C

3. Počakajte 30 minut.

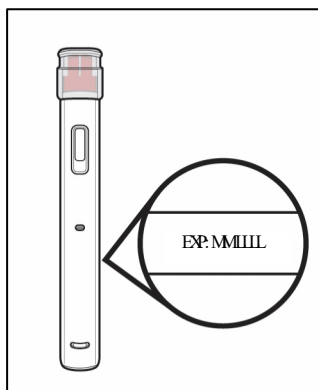
- Odprite škatlo in iz nje vzemite napolnjeni injekcijski peresnik.
- Napolnjeni injekcijski peresnik pustite približno 30 minut pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C), da se ogreje (glejte **sliko D**).
 - Tako bo tekočina dosegla primerno temperaturo za injiciranje (sobna temperatura).
 - Ne** ogrevajte napolnjenega injekcijskega peresnika z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica.



Slika D

4. Preverite napolnjeni injekcijski peresnik.

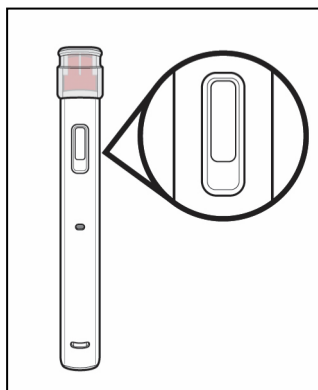
- Preglejte napolnjeni injekcijski peresnik in se prepričajte, da imate pravo zdravilo (Qoyvolma) in pravilen odmerek.
- Preverite napolnjeni(e) injekcijski(e) peresnik(e), da se prepričate o pravilnem številu napolnjenih injekcijskih peresnikov:
 - Če je vaš odmerek 45 mg, boste dobili en napolnjeni injekcijski peresnik s 45 mg zdravila Qoyvolma.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste dobili dva napolnjena injekcijska peresnika s 45 mg zdravila Qoyvolma in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za ti injekciji (npr. eno injekcijo v desno stegno in drugo injekcijo v levo stegno) in si ju injicirajte eno za drugo.
- Preglejte napolnjeni injekcijski peresnik in se prepričajte, da ni razpokan ali poškodovan.
- Preverite rok uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika (glejte **sliko E**).
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** stresajte.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če:
 - je padel na trdo površino;
 - je razpokan ali poškodovan;
 - je potekel rok uporabnosti.



Slika E

5. Preglejte zdravilo.

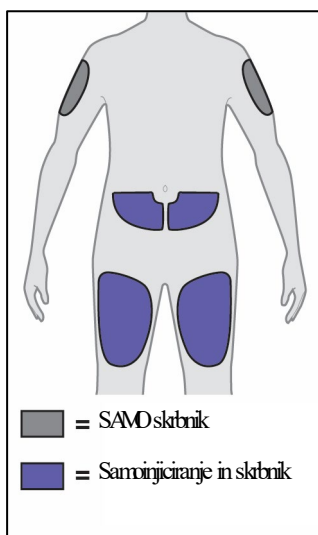
- a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do bledo rumena (glejte **sliko F**).
 - **Ne** uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je tekočina obarvana ali motna oz. če so v njej večji delci.
 - V tekočini boste morda videli zračne mehurčke. To je normalno.



Slika F

6. Izberite mesto injiciranja (glejte sliko G):

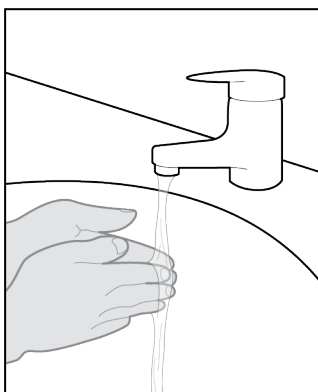
- a. Injicirate lahko v:
 - sprednji del stegen;
 - spodnji del trebuha, razen 5 cm okoli popka;
 - zunanji del nadlahti, če ste skrbnik.
- **Ne** injicirajte v znamenja, brazgotine, modrice ali predele, kjer je koža občutljiva, rdeča, trda ali razpokana. Če je mogoče, **ne** uporabljajte predelov kože, ki kažejo znake luskavice.
- **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- b. Za vsako novo injekcijo izberite drugo mesto injiciranja, ki naj bo od zadnjega mesta injiciranja oddaljeno vsaj 2,5 cm.



Slika G

7. Umijte si roke.

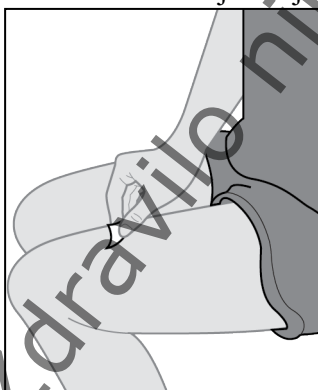
- Roke si umijte z milom in vodo, nato pa jih povsem osušite (glejte **slika H**).



Slika H

8. Očistite mesto injiciranja.

- Mesto injiciranja očistite s krožnimi gibi z alkoholnim zložencem (glejte **slika I**).
- Pred injiciranjem naj se koža posuši.
 - Na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga ne dotikajte ponovno pred injiciranjem.



Slika I

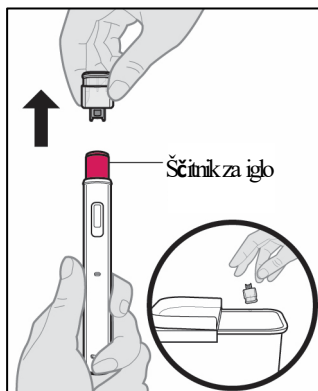
Dajanje injekcije

9. Odstranite pokrovček

- Napolnjeni injekcijski peresnik primite z eno roko za ohišje injektorja, tako da je pokrovček na vrhu. Z drugo roko nežno povlecite pokrovček naravnost navzdol (glejte **slika J**).

- **Ne** odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
 - Iz igle lahko priteče nekaj kapljic tekočine, kar je normalno.
- **Ne** dotikajte se igle ali ščitnika za iglo. S tem bi lahko povzročili poškodbo zaradi vboda igle, ker je igla v notranjosti ščitnika za iglo.
 - **Zdravilo Qoyvolma injicirajte v 5 minutah po tem, ko ste odstranili pokrovček.**
- Pokrovčka **ne** nameščajte več na napolnjeni injekcijski peresnik.

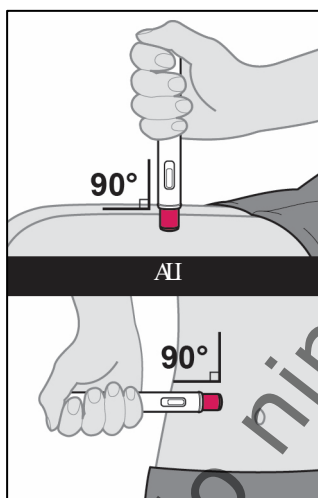
b. Pokrovček takoj odstranite v vsebnik za ostre odpadke (glejte **korak 15** in **sliko J**).



Slika J

10. Napolnjeni injekcijski peresnik namestite na mesto injiciranja.

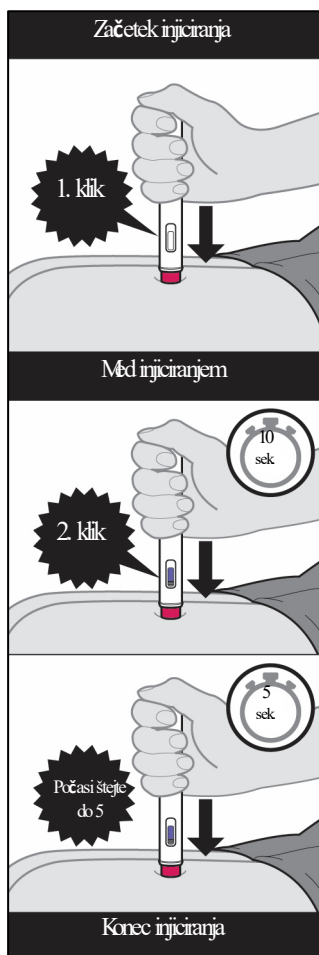
- Napolnjeni injekcijski peresnik držite tako, da lahko vidite okence.
- Ne da bi kožo stiskali ali napenjali, namestite napolnjeni injekcijski peresnik na mesto injiciranja pod kotom 90 stopinj (glejte **sliko K**).



Slika K

11. Dajte injekcijo.

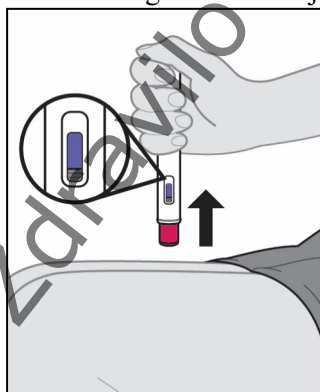
- Napolnjeni injekcijski peresnik pritisnite **čvrsto** ob kožo. Ko se bo injiciranje začelo, boste zaslišali 1. »klik« in svetlo vijoličen bat bo začel polniti okence (glejte **sliko L**).
 - Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej **čvrsto** pritiskajte ob kožo, da zaslišite 2. »klik« (glejte **sliko L**).
- **Ne** spreminjajte položaja napolnjenega injekcijskega peresnika, ko se je injiciranje začelo.
 - c. Ko zaslišite 2. »klik«, napolnjeni injekcijski peresnik še naprej **čvrsto** pritiskajte ob kožo in **počasi štejte do 5**, da se prepričate, da ste injicirali celoten odmerek.



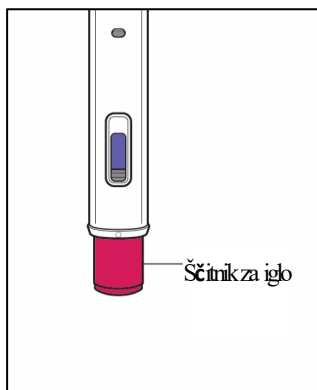
Slika L

12. Napolnjeni injekcijski peresnik odstranite z mesta injiciranja.

- Preverite napolnjeni injekcijski peresnik in se prepričajte, da je svetlo vijoličen bat s sivim tesnilom v celoti zapolnil okence.
 - V okencu lahko vidite sivo tesnilo. To je normalno.
 - Če okence ni postalo v celoti svetlo vijolično ali če injiciranje zdravila še vedno poteka, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Nemudoma pokličite zdravstvenega delavca.
- Napolnjeni injekcijski peresnik odstranite s kože (glejte **sliko M**).
 - Ko odstranite napolnjeni injekcijski peresnik z mesta injiciranja, se igla samodejno pokrije (glejte **sliko N**). Pokrovčka **ne** nameščajte več na peresnik.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite ponovno.
 - Ne** drgnite mesta injiciranja.



Slika M



Slika N

13. Če za svoj odmerek potrebujete 2 injekciji, injicirajte še drugi odmerek.

- a. Če prejmete dva napolnjena injekcijska peresnika s 45 mg za odmerek 90 mg, nemudoma ponovite **korake 5–12**.
 - Injekciji dajte takoj eno za drugo.
 - **Za drugo injekcijo izberite drugo mesto.**

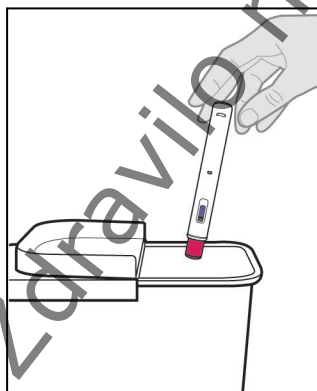
Po injiciranju

14. Nega mesta injiciranja.

- a. Če se pojavi manjša krvavitev, na mesto injiciranja nežno pritisnete kosom vate ali gazo, ne drgnite, in po potrebi namestite samolepilni obliž.

15. Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika.

- Pokrovčka **ne** nameščajte več na napolnjeni injekcijski peresnik.
- a. Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik zavržete v vsebnik za ostre odpadke v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta (glejte **sliko O**).
- b. Alkoholni zloženeč in embalažo lahko zavržete med gospodinjske odpadke.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** odstranite med gospodinjske odpadke.
 - Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki:
 - je narejen iz močne plastike;
 - ga je mogoče zapreti s tesno prilegajočim, proti prebadanju odpornim pokrovom, ne da bi ostri predmeti lahko prodrli skozi;
 - je pokončen in stabilen med uporabo;
 - je odporen proti puščanju in
 - je ustrezno označen z opozorilom pred nevarnimi odpadki v vsebniku.



Slika O

Navodilo za uporabo

Qoyvolma 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku 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 farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Qoyvolma in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Qoyvolma

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Qoyvolma

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

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

Psoriaza s plaki

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

Zdravilo Qoyvolma, ki se daje z napolnjenim injekcijskim peresnikom, se uporablja za zdravljenje zmerne do hude psoriazs 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 psoriza. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Qoyvolma 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 Qoyvolma.

Ulcerozni kolitis

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Qoyvolma

Ne uporabljajte zdravila Qoyvolma

- 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 Qoyvolma, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Qoyvolma, svojemu 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 zdravilo Qoyvolma, 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 **pojaviли novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje **psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa**, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh

terapij sočasno z 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 farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Qoyvolma.

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Qoyvolma v napolnjenem injekcijskem peresniku ni priporočljivo za otroke in mladostnike s psoriazom ali Crohnovo boleznijo, mlajše od 18 let, ker njegove uporabe pri tej starostni skupini niso preučili. Pri otrocih, starih 6 let in več, in mladostnikih s psoriazom je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo ali vialo. Pri otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg in imajo Crohnovo bolezen, je treba uporabiti raztopino za infundiranje, napolnjeno injekcijsko brizgo ali vialo.

Zdravilo Qoyvolma ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih s psoriatičnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, mlajših od 18 let, ali pri otrocih s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg, ker ga tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Qoyvolma

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

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Qoyvolma bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Qoyvolma za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Qoyvolma, 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 zdravilo Qoyvolma. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Qoyvolma.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Qoyvolma vsebuje polisorbata 80

Zdravilo Qoyvolma vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki odmerni enoti, kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

Koliko zdravila Qoyvolma uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

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

Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis

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

Kako uporabljamo zdravilo Qoyvolma

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Qoyvolma

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Qoyvolma

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

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

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo 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 Qoyvolma ne smete več uporabljati.

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

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

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

Med uporabo zdravila Qoyvolma 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, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Qoyvolma 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
- siljenje na bruhanje
- 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 (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 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 (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 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 Qoyvolma

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Qoyvolma shranjujete pri sobni temperaturi do največ 25 °C, največ 31 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeni injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika. Kadar koli pred koncem tega 31-dnevnega obdobja pri sobni temperaturi lahko zdravilo enkrat vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite v 31 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, ga morate zavreči. Zavreči ga morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila..
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljenemu zdravilu, 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 Qoyvolma

- Učinkovina je ustekinumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Qoyvolma in vsebina pakiranja

Zdravilo Qoyvolma je bistra do rahlo opalescentna (z bisernim sijajem), brezbarvna do blede 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

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

Proizvajalec

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.

Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tāl.: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS

contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA

Tel: +351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano: <{MM/LLLL}>.

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

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

Navodila za dajanje

Na začetku zdravljenja vam bo zdravstveni delavec pomagal pri prvi injekciji. Lahko pa se z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Qoyvolma vbrizgali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Qoyvolma injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako si sami dati injekcijo, se posvetujte z zdravnikom.

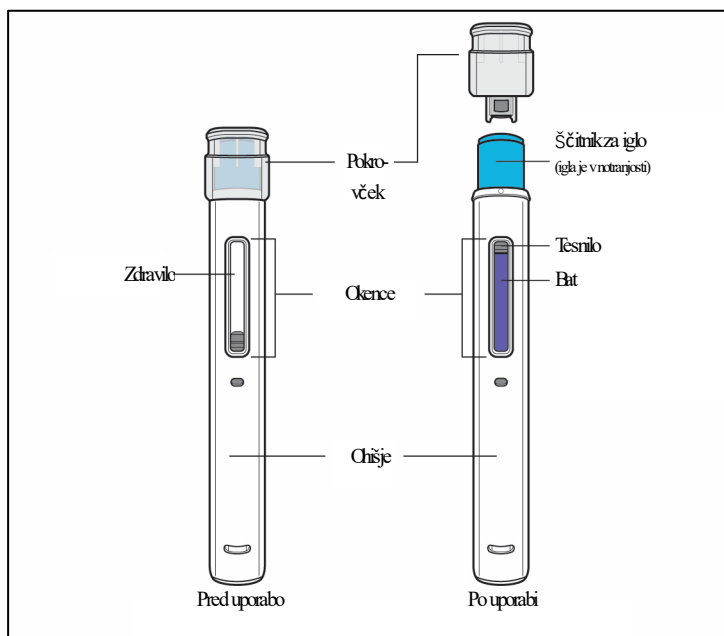
Pomembne informacije

- Napolnjeni injekcijski peresnik uporabite **samo**, če vas je zdravstveni delavec poučil, kako se pravilno pripraviti in dati injekcijo. **Ne poskušajte si zdravila injicirati sami, dokler vas o tem ne pouči zdravnik.**
- **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite ponovno.**
- **Ne** odpirajte zapečatenih škatel, dokler niste pripravljeni uporabiti napolnjenega injekcijskega peresnika.
- Pokrovčka **ne** odstranite, dokler ne boste dali injekcije.
- Zdravila Qoyvolma **ne** mešajte z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je razpokan ali poškodovan.
- **Ne** uporabite zdravila, če je potekel rok uporabnosti.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** delite z drugimi.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite ponovno. Napolnjeni injekcijski peresnik takoj po uporabi odvrzite v vsebnik za ostre odpadke (glejte **korak 14. Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika**).

Shranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika

- **Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte nedosegljiv otrokom.** Zdravilo vsebuje majhne delce.
- Napolnjeni injekcijski peresnik hranite v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** zamrzujte.
- Po potrebi lahko posamezne napolnjene injekcijske peresnike zdravila Qoyvolma hranite tudi pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 31 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- V prostor na škatli zabeležite datum, ko ste napolnjene injekcijske peresnike prvič vzeli iz hladilnika.
- Kadar koli pred koncem tega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi lahko zdravilo **enkrat** vrnete v hladilnik in ga tam shranite do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.
- Zdravilo shranjujte zaprto v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če ste ga pustili na neposredni sončni svetlobi.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Qoyvolma **ne** stresajte. Močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.
- **Ne** uporabite zdravila, ki je bilo pretreseno.
- **Ne** uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je padel na trdo površino.
- Napolnjeni injekcijski peresnik vedno hranite na suhem mestu.

Deli napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Qoyvolma (glejte sliko A)



Slika A

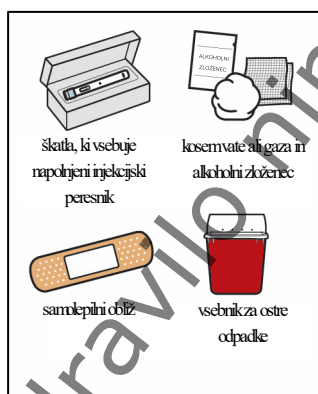
Priprava na injiciranje

1. Zberite potrebščine za injiciranje.

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz hladilnika vzemite 1 škatlo, ki vsebuje napolnjeni injekcijski peresnik.
- Prepričajte se, da imate naslednje potrebščine (glejte **sliko B**):
 - škatlo, ki vsebuje napolnjeni injekcijski peresnik

V škatli ni priloženo:

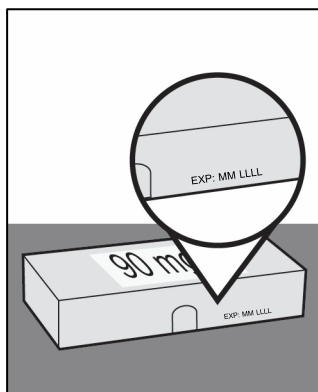
- kosom vate ali gaza
- alkoholni zloženeček
- samolepilni obliž
- vsebnik za ostre odpadke



Slika B

2. Preverite datum poteka roka uporabnosti na škatli (glejte sliko C).

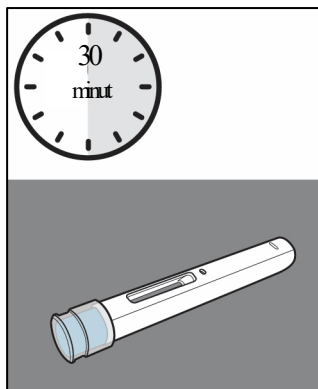
- Ne uporabite, če je potekel rok uporabnosti. Če je rok uporabnosti potekel, celotno pakiranje vrnite v lekarno.



Slika C

3. Počakajte 30 minut.

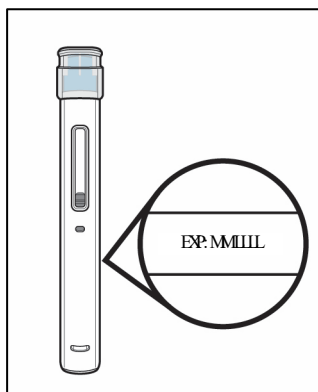
- Odprite škatlo in iz nje vzemite napolnjeni injekcijski peresnik.
- Napolnjeni injekcijski peresnik pustite približno 30 minut pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C), da se ogreje (glejte **sliko D**).
 - Tako bo tekočina dosegla primerno temperaturo za injiciranje (sobna temperatura).
 - Ne** ogrevajte napolnjenega injekcijskega peresnika z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica.



Slika D

4. Preverite napolnjeni injekcijski peresnik.

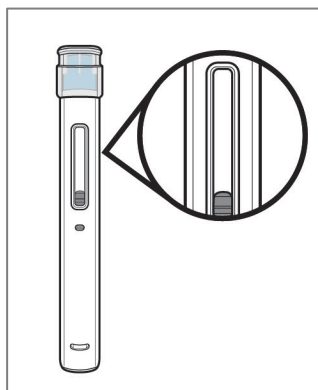
- Preglejte napolnjeni injekcijski peresnik in se prepričajte, da imate pravo zdravilo (Qoyvolma) in pravilen odmerek:
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste dobili en napolnjeni injekcijski peresnik s 90 mg zdravila Qoyvolma.
- Preglejte napolnjeni injekcijski peresnik in se prepričajte, da ni razpokan ali poškodovan.
- Preverite rok uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika (glejte **sliko E**).
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** stresajte.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če:
 - je padel na trdo površino;
 - je razpokan ali poškodovan;
 - je potekel rok uporabnosti.



Slika E

5. Preglejte zdravilo.

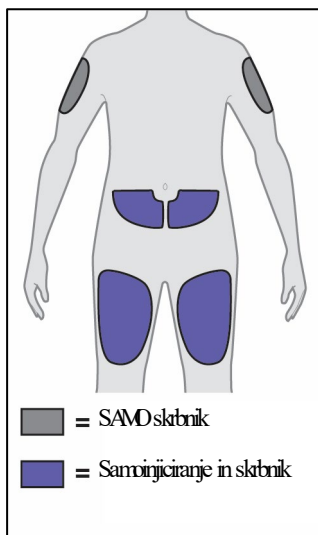
- a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do bledo rumena (glejte **sliko F**).
 - **Ne** uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je tekočina obarvana ali motna oz. če so v njej večji delci.
 - V tekočini boste morda videli zračne mehurčke. To je normalno.



Slika F

6. Izberite mesto injiciranja (glejte sliko G):

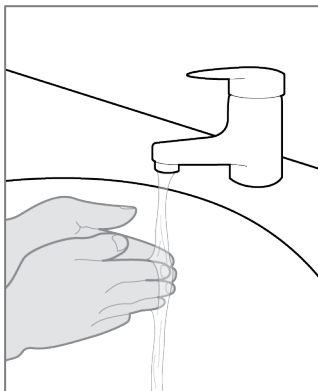
- a. Injicirate lahko v:
 - sprednji del stegen;
 - spodnji del trebuha, razen 5 cm okoli popka;
 - zunanji del nadlahti, če ste skrbnik.
- **Ne** injicirajte v znamenja, brazgotine, modrice ali predele, kjer je koža občutljiva, rdeča, trda ali razpokana. Če je mogoče, **ne** uporabljajte predelov kože, ki kažejo znake luskavice.
- **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- b. Za vsako novo injekcijo izberite drugo mesto injiciranja, ki naj bo od zadnjega mesta injiciranja oddaljeno vsaj 2,5 cm.



Slika G

7. Umijte si roke.

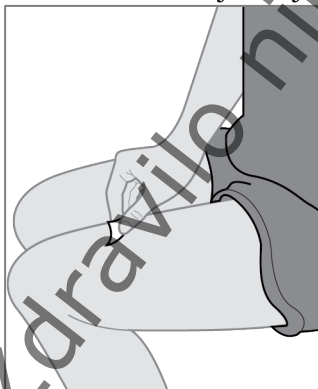
- a. Roke si umijte z milom in vodo, nato pa jih povsem osušite (glejte **slika H**).



Slika H

8. Očistite mesto injiciranja.

- a. Mesto injiciranja očistite s krožnimi gibi z alkoholnim zložencem (glejte **slika I**).
- b. Pred injiciranjem naj se koža posuši.
 - Na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga ne dotikajte ponovno pred injiciranjem.



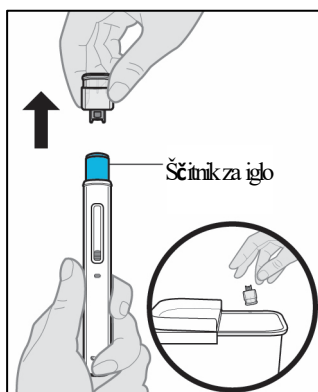
Slika I

Dajanje injekcije

9. Odstranite pokrovček

- a. Napolnjeni injekcijski peresnik primite z eno roko za ohišje injektorja, tako da je pokrovček na vrhu. Z drugo roko nežno povlecite pokrovček naravnost navzdol (glejte **slika J**).

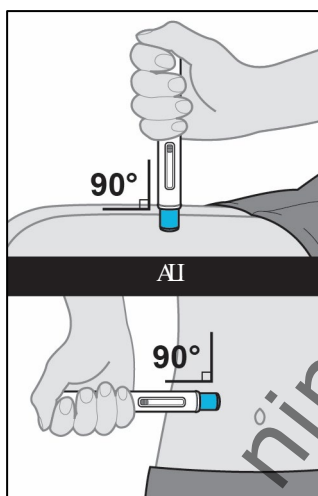
- **Ne** odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
 - Iz igle lahko priteče nekaj kapljic tekočine, kar je normalno.
- **Ne** dotikajte se igle ali ščitnika za iglo. S tem bi lahko povzročili poškodbo zaradi vboda igle, ker je igla v notranjosti ščitnika za iglo.
 - **Zdravilo Qoyvolma injicirajte v 5 minutah po tem, ko ste odstranili pokrovček.**
- Pokrovčka **ne** nameščajte več na napolnjeni injekcijski peresnik.
- b. Pokrovček takoj odstranite v vsebnik za ostre odpadke (glejte **korak 14** in **sliko J**).



Slika J

10. Napolnjeni injekcijski peresnik namestite na mesto injiciranja.

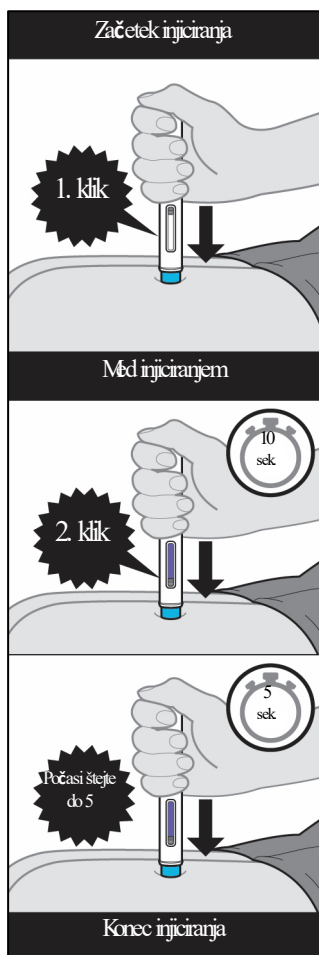
- Napolnjeni injekcijski peresnik držite tako, da lahko vidite okence.
- Ne da bi kožo stiskali ali napenjali, namestite napolnjeni injekcijski peresnik na mesto injiciranja pod kotom 90 stopinj (glejte **sliko K**).



Slika K

11. Dajte injekcijo.

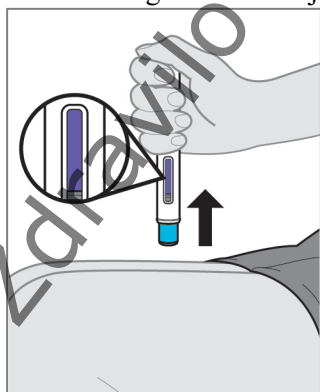
- Napolnjeni injekcijski peresnik pritisnite **čvrsto** ob kožo. Ko se bo injiciranje začelo, boste zaslišali 1. »klik« in svetlo vijoličen bat bo začel polniti okence (glejte **sliko L**).
- Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej **čvrsto** pritiskajte ob kožo, da zaslišite 2. »klik« (glejte **sliko L**).
- Ne** spreminjajte položaja napolnjenega injekcijskega peresnika, ko se je injiciranje začelo.
- Ko zaslišite 2. »klik«, napolnjeni injekcijski peresnik še naprej **čvrsto** pritiskajte ob kožo in **počasi štejte do 5**, da se prepričate, da ste injicirali celoten odmerek.



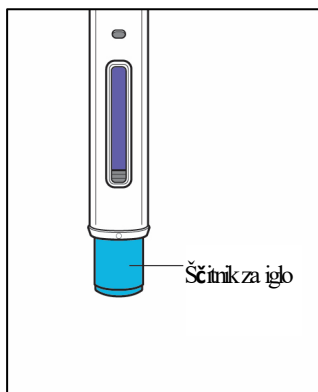
Slika L

12. Napolnjeni injekcijski peresnik odstranite z mesta injiciranja.

- Preverite napolnjeni injekcijski peresnik in se prepričajte, da je svetlo vijoličen bat s sivim tesnilom v celoti zapolnil okence.
 - V okencu lahko vidite sivo tesnilo. To je normalno.
 - Če okence ni postalo v celoti svetlo vijolično ali če injiciranje zdravila še vedno poteka, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Nemudoma pokličite zdravstvenega delavca.
- Napolnjeni injekcijski peresnik odstranite s kože (glejte **slika M**).
 - Ko odstranite napolnjeni injekcijski peresnik z mesta injiciranja, se igla samodejno pokrije (glejte **slika N**). Pokrovčka **ne** nameščajte več na peresnik.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite ponovno.
 - Ne** drgnite mesta injiciranja.



Slika M



Slika N

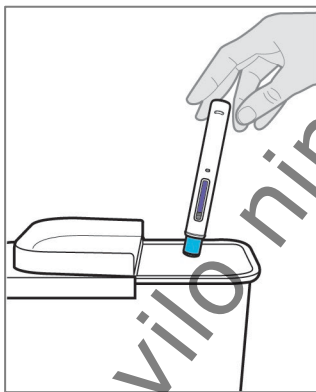
Po injiciranju

13. Nega mesta injiciranja.

- a. Če se pojavi manjša krvavitev, na mesto injiciranja nežno pritisnete kos vate ali gazo, ne drgnite, in po potrebi namestite samolepilni obliž.

14. Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika.

- Pokrovčka **ne** nameščajte več na napolnjeni injekcijski peresnik.
- a. Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik zavržete v vsebnik za ostre odpadke v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta (glejte **sliko O**).
- b. Alkoholni zloženec in embalažo lahko zavržete med gospodinjske odpadke.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** odstranite med gospodinjske odpadke.
 - Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki:
 - je narejen iz močne plastike;
 - ga je mogoče zapreti s tesno prilegajočim, proti prebadanju odpornim pokrovom, ne da bi ostri predmeti lahko prodrli skozi;
 - je pokončen in stabilen med uporabo;
 - je odporen proti puščanju in
 - je ustrezno označen z opozorilom pred nevarnimi odpadki v vsebniku.



Slika O