

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Usgena 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ proti interlevkinu (IL) 12/23, izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml vsebuje 0,4 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumena, praktično brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Crohnova bolezen

Zdravilo Usgena 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 Usgena 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 Usgena koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnikov z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem Crohnove bolezni. Zdravilo Usgena koncentrat za raztopino za infundiranje se uporablja samo kot uvajalni intravenski odmerki.

Odmerjanje

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

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

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

^a približno 6 mg/kg

Prvi subkutani odmerek je treba injicirati 8 tednov po intravenskem odmerku. Za odmerjanje vseh naslednjih subkutanih odmerkov glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Usgena raztopina za injiciranje (viala) in Usgena raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Starejši (≥ 65 let)

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

Ledvična in jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Okužbe

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

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z reaktivacijo tuberkuloze, drugimi oportunističnimi bakterijskimi okužbami (vključno z atipično mikobakterijsko okužbo, listerijskim meningitisom, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunističnimi glivičnimi okužbami, oportunističnimi virusnimi okužbami (vključno z encefalitisom,

ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitskimi okužbami (vključno z očesno toksoplazmozo).

Pri uporabi zdravila Usgena pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Usgena je treba bolnike pregledati glede okužbe s tuberkulozo. Zdravila Usgena se ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila Usgena. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Usgena je treba zdravljenje tuberkuloze uvesti tudi pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel zdravljenja. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Usgena, je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze, tako med zdravljenjem kot po njem.

Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na pojav okužbe. Če bolnik dobi resno okužbo, ga je treba pozorno spremljati in mu zdravila Usgena ne sme več dati, 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.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi malignom, ter pri tistih, ki so zdravljenje z ustekinumabom nadaljevali tudi po pojavu malignoma študije še niso bile izvedene. Pri uporabi zdravila Usgena pri teh bolnikih je 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 (psoralen in obsevanje z UVA svetlobo), 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 uvesti ustrezno zdravljenje ter prekiniti zdravljenje z zdravilom Usgena (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 z ustekinumabom in v nekaterih primerih po odmerjanju kortikosteroidov. Ob odsotnosti okužbe in potrjeni diagnozi, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti primerno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Kardiovaskularni dogodki

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

Cepjenja

Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z Bacillusom Calmette-Guérin - BCG) ne dajete v času zdravljenja z zdravilom Usgena. 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 Usgena odložiti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvesti šele najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo prebrati povzetek glavnih značilnosti posameznega cepiva, v katerih bodo našli 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 Usgena, lahko v tem času prejmejo inaktivirana ali mrtva cepiva.

Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Usgena ne zavira humoralnega imunskega odziva na pnevmokokne polisaharide ali cepiva 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 metotreksata (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. Pri sočasni uporabi drugih imunosupresivov in zdravila Usgena ali pri prehodu z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila Usgena, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

Ustekinumaba niso preskušali pri bolnikih, ki so prejeli imunoterapijo proti alergiji. Ni znano ali lahko zdravilo Usgena 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 Usgena ukiniti.

Lupusne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o primerih lpusnih bolezni, vključno s kožnim eritematoznim lpusom in lpusu 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 lpusne 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 splošnih razlik v 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 Usgena vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Se pa zdravilo Usgena 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).

Polisorbati

To zdravilo vsebuje 10,4 mg polisorbata 80 v eni viali, kar je enako 0,4 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 Usgena (glejte poglavje 4.4).

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 zdravlili 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 (tj. 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, niso ovrednotili. V študijah psoriatičnega artritisa sočasna uporaba MTX ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

Ustekinumab prehaja skozi posteljico in zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so med nosečnostjo prejemale ustekinumab. Klinični pomen tega ni znan, je pa lahko pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, tveganje za okužbe po rojstvu 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 po zaužitju sistemsko absorbira. 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 Usgena, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Usgena 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 Usgena 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 blagih 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 anafilaksijo (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritism, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Spodaj navedeni podatki o varnosti temeljijo na izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikov s psoriazo in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikov s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikov z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim 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 ulceroznim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazo ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

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

Preglednica 2 Seznam neželenih učinkov

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

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

Preobčutljivostne in infuzijske reakcije

V študijah intravenskega indukcijskega zdravljenja Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa po enkratnem intravenskem odmerku niso poročali o nobenem dogodku anafilaksije ali resne 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).

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, ki so jih opazili v študijah psoriaro s plaki pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interlevkinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R β 1, ki se nahaja na površini imunskih celic in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interlevkinov IL 12 in IL 23. Ustekinumab se ne more vezati na interlevkina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R β 1 na celični površini. Ni verjetno, da bi ustekinumab z IL-12 in/ali IL-23 prispeval k citotoksičnemu učinku na receptorske celice, posredovanemu preko komplementa ali protiteles. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4⁺T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celic T pomagalk 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaro, 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 psoriaro, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, spodbudi klinične učinke pri vseh naštetih 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 pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumabom vsaj 3,5 let, imunski odziv tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriaro, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka zaščitnih koncentracij proti-pnevmokoknih in proti-tetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejela ustekinumab, in kontrolni skupini, podobna, prav tako so bili primerljivi titri protiteles.

Klinična učinkovitost

Crohnova bolezen

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

V študijah indukcije UNITI-1 in UNITI-2 so vključili 1409 bolnikov (UNITI-1 $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$). Primarni cilj obeh študij indukcije je bil delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 6 tednih (klinični odziv je definiran kot zmanjšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk). V obeh študijah so podatke o učinkovitosti zbirali in analizirali do 8. tedna. 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 so se odzvali na zdravljenje (31,4 %).

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

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

	UNITI-1*	UNITI-2**
--	----------	-----------

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

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

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

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

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

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

V študiji IM-UNITI pri odmerjanju ustekinumaba na 12 tednov 29 od 129 bolnikov ni vzdrževalo odziva in so lahko prešli na odmerjanje na 8 tednov. Izguba odziva je bila definirana kot vrednost

indeksa CDAI ≥ 220 točk in povečanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4 % teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

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

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

V 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 ≥ 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 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 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 5). 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 5: Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študiji UNIFI-I (po 8 tednih)

	Placebo N = 319	Priporočeni odmerek ustekinumaba^f 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 ^y	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 ^s	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 ^y	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 USGENA raztopina za injiciranje (viala) in USGENA 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 6).

Preglednica 6: 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) ^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) ^c	56% (39/70) ^d

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 ^l	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.

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 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 prejemale 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 ustekinumaba pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Zmanjšane učinkovitosti niso opazili. Prav tako niso opazili očitne povezave med nastankom protiteles proti ustekinumabu in pojavom reakcij na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriarzo, 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, psoriarzo in/ali psoriatičnim artritisom je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriarze 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 skupine bolnikov

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

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so na variabilnost očistka ustekinumaba vplivali telesna masa, koncentracija serumskih albuminov, spol in status protiteles proti ustekinumabu, telesna masa pa je bila glavna sospremenljivka, ki je vplivala na porazdelitveni volumen. Dodatno so pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na očistek ustekinumaba vplivali C-reaktivni protein, status neuspešnosti zdravljenja z zaviralci TNF in rasa (pripadniki azijskega v primerjavi s pripadniki neazijskega 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).

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 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

EDTA dinatrijeva sol dihidrat
histidin
histidinijev klorid
metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leta

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi 15-25 °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.

Neodprto vialo se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 30 °C najdlje za enkratno obdobje do 7 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Viale, ki je bila shranjena pri sobni temperaturi (do 30 °C) se ne smete dati nazaj v hladilnik. Če se je ne porabi v 7 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 shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v viali zdravila Usgena ne smete stresati. Pred injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je spremenjene barve. Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumena ter praktično brez vidnih delcev. Zdravila ne smete uporabiti, če je raztopina zamrznjena, spremenjene barve, motna ali če so v njej vidni delci.

Redčenje

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

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Usgena izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2, Preglednica 1). Ena 26 ml viala zdravila Usgena vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila Usgena.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvzemite in zavržite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Usgena, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Usgena odvzemite in zavržite 26 ml raztopine 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 Usgena in jih dodajte v 250 ml 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 osmih 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/25/1987/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. novembra 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

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje
Usgena 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Usgena 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje

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

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Usgena 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ proti interlevkinu (IL)-12/23, izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml vsebuje 0,04 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumena, praktično brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki

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

Pediatrična psoriaza s plaki

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

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Usgena 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 (angl. DMARD- Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) nezadosten (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen

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

Odmerjanje

Psoriza s plaki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Usgena je 45 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi odmerek 45 mg 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 odmerek 90 mg 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 Usgena 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 lahko nadomestni odmerek 90 mg.

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

Starejši (≥ 65 let)

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

Ledvična in jetrna okvara

Zdravila Usgena v tej skupini bolnikov niso preučevali. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in varnosti zdravila Usgena pri otrocih s psorizo, mlajših od 6 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

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

Priporočeni odmerek zdravila Usgena glede na telesno maso je prikazan v spodnjih preglednicah (Preglednici 1 in 2). Zdravilo Usgena je treba odmerjati ob tednu 0 in 4, nato pa na vsakih 12 tednov.

Preglednica 1 Priporočeni odmerki zdravila Usgena pri pediatrični psoriazi

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 aplicirajte z 1 ml graduirano injekcijsko brizgo. Za pediatrične bolnike, ki potrebujejo odmerek, manjši od 45 mg, je na voljo 45 mg viala.

Preglednica 2 Volumen raztopine zdravila Usgena pri pediatričnih bolnikih s psoriazo 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

Telesna masa ob odmerjanju (kg)	Odmerek (mg)	Volumen raztopine (ml)
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.

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

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

Prvi subkutani odmerek 90 mg zdravila Usgena 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 Usgena lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Usgena, 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 odmerka ni potrebno prilagajati (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 zdravila Usgena pri zdravljenju Crohnove bolezni ali ulceroznega kolitisa pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

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

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

Za dodatna navodila o pripravi zdravila in varnostne 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, vključno z reaktivacijo tuberkuloze, drugimi oportunističnimi bakterijskimi okužbami (vključno z atipično mikobakterijsko okužbo, listerijskim meningitisom, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunističnimi glivičnimi okužbami, oportunističnimi virusnimi okužbami (vključno z encefalitisom, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitskimi okužbami (vključno z očesno toksoplazmozo).

Pri uporabi zdravila Usgena pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Usgena je treba bolnike pregledati glede okužbe s tuberkulozo. Zdravila Usgena se ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila Usgena. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Usgena je treba zdravljenje tuberkuloze uvesti tudi pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel

zdravljenja. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Usgena, je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze, tako med zdravljenjem kot po njem.

Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na pojav okužbe. Če bolnik dobi resno okužbo, ga je treba pozorno spremljati in mu zdravila Usgena ne sme več dati, 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.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi malignom, ter pri tistih, ki so zdravljeni z ustekinumabom nadaljevali tudi po pojavu malignoma študije še niso bile izvedene. Pri uporabi zdravila Usgena pri teh bolnikih, je 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 (psoralen in obsevanje z UVA svetlobo), 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 uvesti ustrezno zdravljenje ter prekiniti zdravljenje z zdravilom Usgena (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 podaljšane hospitalizacije. O izboljšanju so poročali po prekinitvi zdravljenja z ustekinumabom in v nekaterih primerih po odmerjanju kortikosteroidov. Ob odsotnosti okužbe in potrjeni diagnozi, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti primerno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Kardiovaskularni dogodki

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

Cepljenja

Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z Bacillusom Calmette-Guérin - BCG) ne dajete v času zdravljenja z zdravilom Usgena. 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 Usgena odložiti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvesti šele najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo prebrati povzetek glavnih značilnosti posameznega cepiva, v katerih bodo našli 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 Usgena, lahko v tem času prejmejo inaktivirana ali mrtva cepiva.

Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Usgena ne zavira humoralnega imunskega odziva na pnevmokokne polisaharide ali cepiva 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 metotreksata (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. Pri sočasni uporabi drugih imunosupresivov in zdravila Usgena ali pri prehodu z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila Usgena, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

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

Huda kožna obolenja

Pri bolnikih s psoriaro so po zdravljenju z ustekinumabom poročali o eksfoliativnem dermatitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s psoriaro s plaki se med potekom bolezni lahko razvije eritrodermična psoriaro s simptomi, ki jih klinično ni mogoče ločiti od simptomov eksfoliativnega dermatitisa. Med spremljanjem bolnika s psoriaro 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 Usgena ukiniti.

Lupusne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o primerih lupusnih bolezni, vključno s kožnim eritematoznim lupusom 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 prejeli ustekinumab, niso opazili splošnih razlik v 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 starejših potrebna previdnost.

Polisorbati

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 v eni viali, kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 0,04 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Usgena 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 0,04 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 Usgena (glejte poglavje 4.4).

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 (tj. 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, niso ovrednotili. V študijah psoriatičnega artritisa sočasna uporaba MTX ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

Ustekinumab prehaja skozi posteljico in zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so med nosečnostjo prejemale ustekinumab. Klinični pomen tega ni znan, je pa lahko pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, tveganje za okužbe po rojstvu 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 po zaužitju sistemsko absorbira. 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 Usgena, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Usgena 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 Usgena 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 blagih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitev zdravljenja v študiji. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psorazio, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Spodaj navedeni podatki o varnosti temeljijo na izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psorazio in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki s psorazio, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim 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 psorazio, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psorazio ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

V Preglednici 3 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritis, 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: Občasni:	okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, sinusitis celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe
Bolezni imunskega sistema	Občasni: Redki:	preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico) hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)
Psihiatrične motnje	Občasni:	depresija
Bolezni živčevja	Pogosti: Občasni:	omotica, glavobol obrazna pareza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: Občasni: Redki: Zelo redki:	bolečina v ustih in žrelu oteklost nosne sluznice alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti:	driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: Občasni: Redki: Zelo redki:	pruritus pustularna psoriza, luščenje kože, akne eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: Zelo redki:	bolečine v hrbtu, mialgija, artralgiya lupusu podoben sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: Občasni:	utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, hematonom, otdelostjo tkiva, otekanjem in pruritisom), 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 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 leta 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). 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 tuberkuloza ni pojavila.

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 leta 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 s pričakovanim deležem v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne reakcije

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

Pediatrična populacija

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interlevkinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R β 1, ki se nahaja na površini imunskih celic in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interlevkinov IL 12 in IL 23. Ustekinumab se ne more vezati na interlevkina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R β 1 na celični površini. Ni verjetno, da bi ustekinumab z IL-12 in/ali IL-23 prispeval k citotoksičnemu učinku na receptorske celice, posredovanemu preko komplementa ali protiteles. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4⁺T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot 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 naštetih 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 pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumabom vsaj 3,5 let, imunski odziv tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriazo, ki niso prejemale sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka zaščitnih koncentracij proti-pnevmokoknih in proti-tetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejemale ustekinumab, in kontrolni skupini, podobna, prav tako so bili primerljivi titri protiteles.

Klinična učinkovitost

Psoriza s plaki (odrasli bolniki)

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

V 1. študiji psorize (PHOENIX 1) so ovrednotili podatke za 766 bolnikov. 53 % teh bolnikov se bodisi ni odzvalo na drugo sistemsko zdravljenje, ga niso prenašali ali pa so imeli kontraindikacije zanj. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejetje ustekinumaba, so prejeli 45 mg ali 90 mg odmerek v 0. in 4. tednu, potem pa so prejeli enak odmerek na 12 tednov. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejetje placeba v 0. in 4. tednu, so prešli na prejetje 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 prejetje ustekinumaba in so dosegli odziv PASI 75 (tj. indeks jakosti psorize in telesne površine, prizadete s psorizo - Psoriasis Area and Severity Index) (kar pomeni izboljšanje indeksa PASI za najmanj 75 % glede na začetne vrednosti) tako v 28. kot v 40. tednu, so kasneje ponovno naključno razvrstili, bodisi v skupino za prejetje ustekinumaba na 12 tednov ali pa v skupino za prejetje 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 psorize (PHOENIX 2) so ovrednotili 1230 bolnikov. 61 % teh bolnikov se bodisi ni odzvalo na drugo sistemsko zdravljenje, ga niso prenašali ali pa so imeli kontraindikacije zanj. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za 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 psorize (ACCEPT) so ocenjevali 903 bolnike z zmerno do hudo psorizo, ki se na druge sistemske terapije niso odzvali v zadostni meri, jih niso prenašali ali so bile le-te kontraindicirane. Primerjali so učinkovitost in varnost ustekinumaba in etanercepta. Bolnike so naključno razvrstili v skupine, v katerih so v 12 tedenskem, z učinkovino nadzorovanim delu študije prejeli etanercept (50 mg dvakrat na teden), 45 mg ustekinumaba v 0. in 4. tednu ali 90 mg ustekinumaba v 0. in 4. tednu.

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

Primarni končni rezultat v teh študijah je bil delež bolnikov, ki so od začetka študije do 12. tedna dosegli odziv PASI 75 (glejte Preglednici 4 in 5).

Preglednica 4 Povzetek rezultatov kliničnega odziva v 1. študiji psorize (PHOENIX 1) in v 2. študiji psorize (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 psorize					

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 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 izboljša znake in simptome, telesno zmogljivost in z zdravjem povezano kakovost življenja ter upočasni napredovanje perifernih sprememb sklepov pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA.

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri 927 bolnikih z aktivnim PsA (≥ 5 oteklih sklepov in ≥ 5 občutljivih sklepov) v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah, ki so prejeli tudi nesteroidna protivnetna (NSAID) ali protirevmatična (DMARD) zdravila. Bolniki v teh preskušanjih so imeli PsA diagnosticiran že najmanj 6 mesecev. Vključeni so bili bolniki z vsemi podtipi PsA, vključno poliartrikularnim artritisom brez revmatoidnih vozličev (39 %), spondilitisom s perifernim artritisom (28 %), asimetričnim perifernim artritisom (21 %), distalnimi interfalangealnimi zapleti (12 %) in artritisom mutilansom (0,5 %). Več kot 70 % in 40 % bolnikov v obeh študijah je imelo entezitis oziroma daktilitis na začetku zdravljenja. Bolnike so randomizirali na subkutano prejetje ustekinumaba v odmerkih po 45 mg, 90 mg ali placebo v tednu 0 in 4 in nato na vsakih 12 tednov (q12w). 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 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3 % BSA (Body Surface Area; ocena prizadete telesne površine) na začetku zdravljenja

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

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

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

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

Radiografski odziv

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

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

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

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

Pediatrična populacija

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

Pediatrična psoriza s plaki

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

Mladostniki (stari 12-17 let)

Učinkovitost ustekinumaba so preučevali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji faze 3 (CADMUS) pri 110 pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psorizo s plaki, starih 12 do 17 let. Bolnike so randomizirali v skupino, ki je prejela placebo ($n = 37$), v skupino, ki je prejela priporočeni odmerek ustekinumaba (glejte poglavje 4.2; $n = 36$) ali v skupino, ki je prejela polovico priporočenega odmerka ustekinumaba ($n = 37$). Bolniki so ustekinumab prejeli subkutano v tednu 0 in 4 ter nato vsakih 12 tednov (q12w). 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 %)
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	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)
Povprečna vrednost (SD) ^d			

^a p < 0,001

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

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL je splošno merilo za z zdravjem povezano kakovost življenja pri otrocih in mladostnikih. Za skupino s placebom v 12. tednu, n = 36

^e p = 0,028

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

Otroci (6-11 let)

Učinkovitost ustekinumaba so preučevali pri 44 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 11 let z zmerno do hudo psoriaro s plaki, v odprti, multicentrični študiji faze 3 z eno skupino bolnikov (CADMUS Jr). Bolniki so subkutano prejeli priporočeni odmerek ustekinumaba (glejte poglavje 4.2; n = 44) v tednu 0 in 4 ter nato na vsakih 12 tednov (q12w).

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

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

Crohnova bolezen

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

V 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 do 8. tedna. 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 Usgena 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 so se odzvali na zdravljenje (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 priporočen 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
Odziv (70 točk), 3. teden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
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.

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

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

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

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

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

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

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

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

V 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 ≥ 50 % zmanjšanje od izhodišča študije indukcijskega zdravljenja v številu fistul z izcedkom) v primerjavi s 5/11 (45,5 %) bolnikov, izpostavljenih placebo.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (z oceno Mayo od 6 do 12 in endoskopsko podoceno ≥ 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 11). Že po 2 tednih, torej pri prvem rednem študijskem obisku, in nato pri vseh obiskih je bil delež bolnikov, ki niso imeli krvavitev 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 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) ^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 USGENA raztopina za injiciranje (viala) in USGENA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji, v obeh skupinah, ki sta prejemale ustekinumab statistično značilno večji kot v skupini, ki je prejemale placebo (glejte Preglednico 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) ^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 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 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, vprašalnikih EQ-5D in EQ-5D VAS ter SF-36 povzetka ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score) in SF-36 povzetka ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) kot v skupini s placebom. Ta izboljšanja so se pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom v študiji UNIF-M, ohranila do 44. tedna. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z IBDQ in SF-36, se je med nadaljevanjem študije v glavnem ohranilo do 200. tedna.

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

Hospitalizacije in kirurški posegi zaradi ulceroznega kolitisa

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

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

Imunogenost

Med zdravljenjem z ustekinumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ustekinumabu, ki so večinoma nevtralizirajoča. Nastanek protiteles proti ustekinumabu je povezan tako s povečanim očistkom kot tudi z 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 proti ustekinumabu in pojavom reakcij na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih preiskovancih je bila mediana vrednost časa do dosega 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 primerljive s tistimi 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 volumen porazdelitve (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 vzdrževalni odmerek 90 mg 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 odmerku 90 mg 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 psoriazom, so ugotovili, da je med 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. Mediana vrednost V/F je bila 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, ki je prejela odmerek 90 mg, je bila podobna kot pri bolnikih z manjšo telesno maso (≤ 100 kg) v skupini, ki je prejela odmerek 45 mg. 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 shemo 90 mg vsakih 12 tednov na shemo 90 mg vsakih 8 tednov povezano z zvišanjem najnižjih koncentracij ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem in s spremljajočim povečanjem učinkovitosti. Pri ulceroznem kolitisu se je pri simulacijah z modelom populacijske farmakokinetike pokazalo, da je mogoče od prilagajanja odmerjanja s shemo 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

Farmakokinetičnih podatkov o bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter ni na voljo. Specifičnih študij pri starejših bolnikih niso opravili.

Farmakokinetika ustekinumaba je bila pri bolnikih s psoriazom 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, pri čemer je bila telesna masa glavna sospremenljivka, ki je vplivala na volumen porazdelitve. Dodatno so pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na očistek ustekinumaba vplivali C reaktivni protein, status neuspešnosti zdravljenja z zaviralci TNF in rasa (pripadniki azijskega v primerjavi s pripadniki ne-azijskega porekla). Vpliv teh sospremenljivk je bil znotraj ± 20 % običajnih ali referenčnih vrednosti posameznega farmakokinetičnega parametra, zato prilagajanje odmerka zaradi teh sospremenljivk ni potrebno. Sočasna uporaba imunomodulatorjev ni pomembno vplivala na razpoložljivost ustekinumaba.

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

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

Regulacija encimov CYP450

Študija humanih hepatocitov in vitro, v kateri so ocenjevali učinke IL-12 ali IL-23 na regulacijo encimov CYP450, je pokazala, da IL-12 in/ali IL-23 v koncentracijah 10 ng/ml nista spremenila aktivnosti 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 Crohново boleznijo (n=18). Pri sočasni uporabi z ustekinumabom v odobrenem priporočenem odmerku pri bolnikih s Crohново 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 psoriazijo. Z omenjenimi odmerki so pri opicah dosegli največje serumske koncentracije, ki so bile več kot 100-krat večje kot pri ljudeh.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid
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

Usgena 45 mg raztopina z injiciranje

18 mesecev

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 leta

Usgena 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 leta

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

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 30 °C (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje

0,5 ml raztopine za injiciranje v 2 ml stekleni viali (steklo tipa 1), zaprti z obloženim zamaškom iz bromobutilne gume.

Pakiranje: 1 viala

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml raztopine za injiciranje v 1 ml napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) s pritrjeno iglo velikosti 29 G, podaljšanimi prirobnicami za prste in pasivnim ščitnikom za iglo, z batnim zamaškom (bromobutilna guma), batom in trdim ščitnikom za iglo.

Pakiranje: 1 napolnjena injekcijska brizga

Usgena 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 ml raztopine za injiciranje v 1 ml napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) s pritrjeno iglo velikosti 29 G, podaljšanimi prirobnicami za prste in pasivnim ščitnikom za iglo, z batnim zamaškom (bromobutilna guma), batom in trdim ščitnikom za iglo.

Pakiranje: 1 ali 2 napolnjeni injekcijski brizgi.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v viali ali napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Usgena ne smete močno stresati. Pred subkutanim injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je spremenjene barve. Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumena ter praktično brez vidnih delcev. Zdravila ne smete uporabiti, če je raztopina zamrznjena, spremenjene barve, motna ali če so v njej vidni delci. Pred

dajanjem zdravila Usgena je treba počakati, da doseže sobno temperaturo (približno pol ure). Podrobnejša navodila so navedena v navodilu za uporabo.

Neporabljenega zdravila, ki ostane v viali in injekcijski brizgi, ne smete uporabiti. Zdravilo Usgena je na voljo v sterilnih vialah za enkratno uporabo ali napolnjenih injekcijskih brizgah za enkratno uporabo.

Injekcijske brizge, igle in viale 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje
EU/1/25/1987/001

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/25/1987/002

Usgena 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/25/1987/003 [1 napolnjena injekcijska brizga]
EU/1/25/1987/004 [2 napolnjeni injekcijski brizgi]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. novembra 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Usgena 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

EDTA dinatrijeva sol dihidrat, histidin, histidinijev klorid, metionin, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/25/1987/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

NALEPKA VIALE (130 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Usgena 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**ŠKATLA VIALE (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Usgena 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

saharoza, histidin, histidinijev klorid, polisorbat 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.
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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/25/1987/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

USGENA 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**

NALEPKA VIALE (45 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Usgena 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**ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Usgena 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

histidin, histidinijev klorid, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
45 mg/0,5 ml
1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA 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.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 30 dni, pri čemer 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/25/1987/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

USGENA 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 PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)

1. IME ZDRAVILA

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

45 mg/0,5 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Usgena 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**ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (90 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Usgena 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

histidin, histidinijev klorid, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

90 mg/1 ml

1 napolnjena injekcijska brizga

2 napolnjeni injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.

za subkutano uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje največ 30 dni, pri čemer 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/25/1987/003 [1 napolnjena injekcijska brizga]
EU/1/25/1987/004 [2 napolnjeni injekcijski brizgi]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

USGENA 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 PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSE BRIZGE (90 mg)

1. IME ZDRAVILA

Usgena 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

90 mg/1 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (90 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Usgena 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

Usgena 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ustekinumab

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

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

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Usgena in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Usgena

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

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

Za kaj se uporablja zdravilo Usgena

Zdravilo Usgena se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen - pri odraslih
- zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa - pri odraslih

Crohnova bolezen

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

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 Usgena.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Usgena

Ne uporabljajte zdravila Usgena

- 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 Usgena, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Usgena 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 Usgena pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Usgena zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo na zdravilo Usgena**. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika;
- če ste imeli kdaj **kakršno koli vrsto raka** – to je zato, ker imunosupresivi, kot je zdravilo Usgena, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema. To lahko zveča tveganje za nastanek raka;
- če ste se zaradi **psoriaze že zdravili 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 če imate nenormalne odprtine na koži (fistule);
- če so se **pojavele nove lezije ali je prišlo do sprememb obstoječih lezij** 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 fototerapija (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi te terapije lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Sočasna uporaba teh terapij z zdravilom Usgena ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom;
- če **dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij** - ni znano ali zdravilo Usgena lahko vpliva na to;
- če ste **stari 65 let ali več** - lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vas, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Usgena.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, vključno s kožnim lupusom in lupusu podobnem sindromu. Če opazite rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj, 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 pojave srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje. Če opazite bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Usgena ni priporočljivo za uporabo pri otrocih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom, mlajših od 18 let, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Usgena

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 Usgena vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Usgena, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Usgena, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Usgena, 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 Usgena bolje izogibati.
- Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se izogibate zanositvi in med uporabo zdravila Usgena in še vsaj 15 tednov po zadnjem zdravljenju z zdravilom Usgena uporabljate ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Usgena, je lahko pri vašem otroku tveganje za okužbe povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Usgena, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Usgena, 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 uporabljali zdravilo Usgena - ne smete dojiti in hkrati uporabljati zdravila Usgena.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Usgena vsebuje natrij in polisorbata 80

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

To zdravilo vsebuje 0,4 mg polisorbata 80 v 1 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako vam bodo dali zdravilo Usgena

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

Zdravilo Usgena 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 Usgena uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Usgena potrebujete in kako dolgo ga boste uporabljali.

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 Usgena prejeli pod kožo (subkutana injekcija) 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejemali na vsakih 12 tednov.

Kako se daje zdravilo Usgena

- Prvi odmerek zdravila Usgena 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 Usgena

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Usgena

Ni nevarno, če prenehate z uporabo zdravila Usgena, 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 resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

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

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

Infuzijske reakcije – Če se zdravite zaradi Crohnove bolezni ali ulceroznega kolitisa, boste prvi odmerek zdravila Usgena 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 prejemali ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.

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

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

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

- Občasno se pojavijo okužbe v prsnem košu (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasovec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

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

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

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje,
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja (kratka sapa), kašelj, ki ne mine,
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj z mehurčki,
- pekoč občutek pri uriniranju,
- drisko,
- motnje ali izgubo vida,
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost na svetlobo, slabost (navzea) ali zmedenost.

Če opazite katerega koli od zgoraj naštetih znakov okužbe, nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe v prsnem košu, okužbe kože, pasovec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate katerokoli vrsto okužbe, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Usgena ne smete uporabljati, dokler okužba ne mine. Zdravniku morate povedati tudi, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

- okužbe 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 ('obrazna pareza' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno

- spremembe v psoriazi z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja zvišana telesna temperatura (pustularna psoriaza)
- luščenje kože (eksfoliacija 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 (rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj 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 Usgena

- Zdravilo Usgena 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.
- Če je potrebno, lahko neodprto vialo zdravila Usgena shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30 °C, za največ enkratno obdobje do 7 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Vialo, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30 °C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če vialo ne uporabite v 7 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Vialo zdravila Usgena ne smete stresati. Daljše močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca;
- če ima tekočina spremenjeno barvo, je motna ali v njej plavajo veliki delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Usgena 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 Usgena je namenjeno enkratni uporabi. Razredčeno raztopino za infundiranje ali neuporabljeno zdravilo, ki ostane v viali ali brizgi, je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Usgena

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

Izgled zdravila Usgena in vsebina pakiranja

Zdravilo Usgena je bister, brezbarven do svetlo rumen koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat), praktično brez vidnih delcev. Pakiran 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 (sterilni koncentrat).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost:

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

Navodila za redčenje

Zdravilo Usgena koncentrat za raztopino za infundiranje mora razredčiti, pripraviti in infundirati zdravstveni delavec v aseptičnih pogojih.

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

Shranjevanje

Če je potrebno, se lahko razredčena raztopina za infundiranje shranjuje pri sobni temperaturi. Infundiranje je treba zaključiti v 8 urah po redčenju v infuzijski vrečki. Ne zamrzujte.

Navodilo za uporabo

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

1. Kaj je zdravilo Usgena in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Usgena

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

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

Za kaj se uporablja zdravilo Usgena

Zdravilo Usgena se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

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

Psoriaza s plaki

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

Zdravilo Usgena 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 Usgena 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 Usgena za:

- zmanjšanje simptomov in znakov 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 Usgena.

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 Usgena.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Usgena

Ne uporabljajte zdravila Usgena

- 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 Usgena, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Usgena 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 Usgena pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila nanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Usgena zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo na zdravilo Usgena**. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika;
- če ste imeli kdaj **kakršno koli vrsto raka** – to je zato, ker imunosupresivi, kot je zdravilo Usgena, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema. To lahko zveča tveganje za nastanek raka;
- če ste se zaradi psoriaze že zdravili 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 **pojavele nove lezije ali je prišlo do sprememb obstoječih lezij** 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 fototerapija (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi

te terapije lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Sočasna uporaba teh terapij z zdravilom Usgena ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom;

- **če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij** - ni znano ali zdravilo Usgena lahko vpliva na to;
- **če ste stari 65 let ali več** - lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vas, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Usgena.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, vključno s kožnim lupusom in lupusu podobnem sindromu. Če opazite rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Usgena ni priporočljivo za uporabo pri otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, ali otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Usgena

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 Usgena vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Usgena, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, 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 Usgena bolje izogibati.
- Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se izogibate zanositvi in med uporabo zdravila Usgena in še vsaj 15 tednov po zadnjem zdravljenju z zdravilom Usgena uporabljate ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, je lahko pri vašem otroku tveganje za okužbe povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, 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 uporabljali zdravilo Usgena - ne smete dojiti in hkrati uporabljati zdravila Usgena.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Usgena vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 v 1 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Usgena

Zdravilo Usgena boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Usgena 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 Usgena uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Usgena potrebujete in kako dolgo ga boste uporabljali.

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Usgena je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko namesto 45 mg prejmejo 90 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 zdravnik dal prvi odmerek zdravila Usgena, približno 6 mg/kg, v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Usgena čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji prejmejo 90 mg zdravila Usgena 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 pravi odmerek zdravila Usgena za vas, 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 Usgena 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Usgena 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Usgena 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Kako uporabljamo zdravilo Usgena

- Zdravilo Usgena dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Usgena morda injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Usgena injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Usgena injicirate sami.

- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Usgena glejte poglavje 'Navodila 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 Usgena, kot bi smeli

Če ste uporabili prevelik odmerek zdravila Usgena 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 Usgena

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljen odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Usgena

Ni nevarno, če prenehate z uporabo zdravila Usgena, 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 resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki vključujejo:
 - 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 Usgena ne smete več uporabljati.

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

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe v prsnem košu (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasovec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Usgena lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (vključno s tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim

imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

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

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje,
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja (kratka sapa), kašelj, ki ne mine,
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj z mehurčki,
- pekoč občutek pri uriniranju,
- drisko,
- motnje ali izgubo vida,
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost na svetlobo, slabost (navzea) ali zmedenost.

Če opazite katerega koli od zgoraj naštetih znakov okužbe, nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe v prsnem košu, okužbe kože, pasovec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate katerokoli vrsto okužbe, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Usgena ne smete uporabljati, dokler okužba ne mine. Zdravniku morate povedati tudi, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

- okužbe 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 ('obrazna pareza' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriazi z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja zvišana telesna temperatura (pustularna psoriaza)
- luščenje kože (eksfoliacija 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 (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 (rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj 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 Usgena

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo ne stresajte, saj daljše močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca;
- če ima tekočina spremenjeno barvo, je motna ali v njej plavajo veliki delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Usgena 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 Usgena je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljenemu zdravilu, ki ostane v viali, 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 Usgena

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

Izgled zdravila Usgena in vsebina pakiranja

Zdravilo Usgena je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje, praktično brez vidnih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo z 2 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

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

Navodila za injiciranje zdravila

Na začetku zdravljenja vam bodo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagali zdravstveni delavci. Vi in zdravnik pa se bosta morda odločila, da si lahko zdravilo Usgena injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirajte zdravilo Usgena. Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Zdravila Uzpruv ne smete mešati z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Vialo zdravila Usgena ne smete stresati, ker bi lahko močno stresanje poškodovalo zdravilo. Zdravila torej ne smete uporabiti, če je bilo močno stresano.

1. Preverite število vial in si vse pripravite:

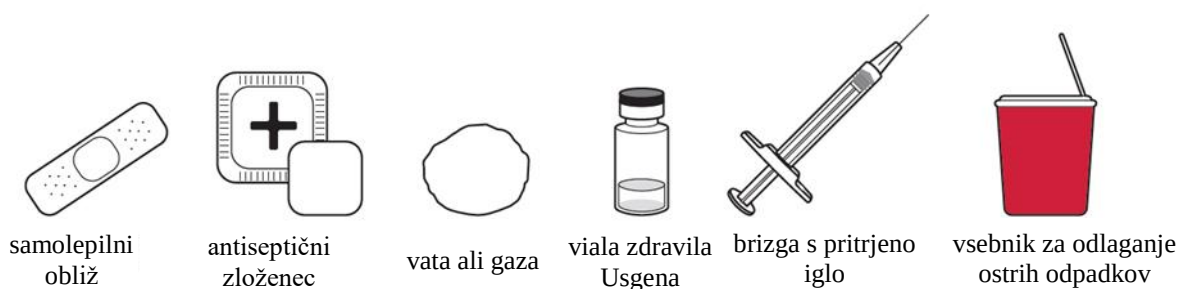
Vialo (viali) vzemite iz hladilnika. Vialo pustite na sobni temperaturi približno pol ure. Tako se bo tekočina segrela na temperaturo, ki je primerna za injiciranje (sobna temperatura).

Preglejte vialo (viali) in se prepričajte:

- da sta število vial in odmerek pravilna.
 - Če je vaš odmerek 45 mg ali manjši, boste prejeli eno 45 mg vialo zdravila Usgena.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dve 45 mg viali zdravila Usgena in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje (na primer eno na desnem stegnu in drugo na levem stegnu) in si dajte injekciji eno za drugo. Za vsako injekcijo morate uporabiti novo iglo in brizgo.
- da ste iz hladilnika vzeli pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti ni pretečen,
- da viala ni poškodovana in da je neprodušno zaprta,
- da je raztopina v viali bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sijaj) in brezbarvna do rumenkasta,
- da raztopina ni spremenila barve ali je motna, da ne vsebuje tujih delcev in
- da ni zamrznjena.

Odmerek pri otrocih, ki tehtajo manj kot 60 kg, je manjši od 45 mg. Preverite, da imate brizgo ustrezne velikosti, s katero boste iz viala izvlekli potrebno količino (volumen) zdravila za odmerjanje. Če ne veste, koliko zdravila je treba izvleči iz viala ali kakšno brizgo potrebujete, se za dodatna navodila obrnite na zdravstvene delavce.

Prpravite vse, kar boste potrebovali. Pripomočke, to je brizgo, iglo in antiseptične zložence, vato ali gazo ter vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov (glejte Sliko 1) položite na čisto površino.

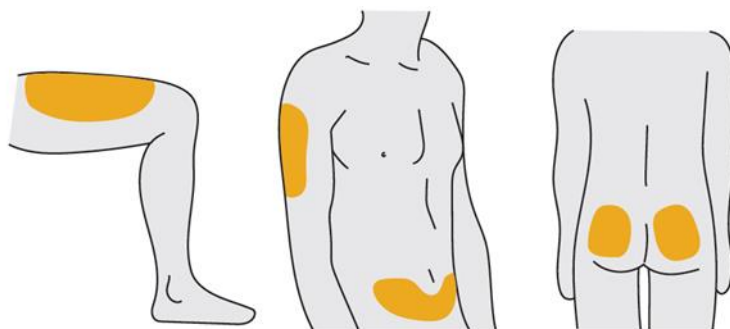


Slika 1

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

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



*Priporočena mesta za injiciranje so označena z rumeno.

Slika 2

Pripravite mesto injiciranja

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

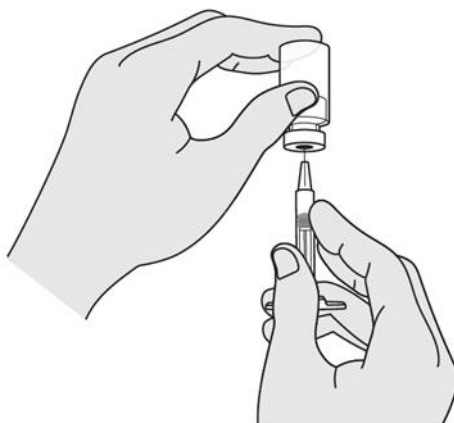
3. Pripravite odmerke:

- Snemite pokrovček z vialo (glejte Sliko 3).



Slika 3

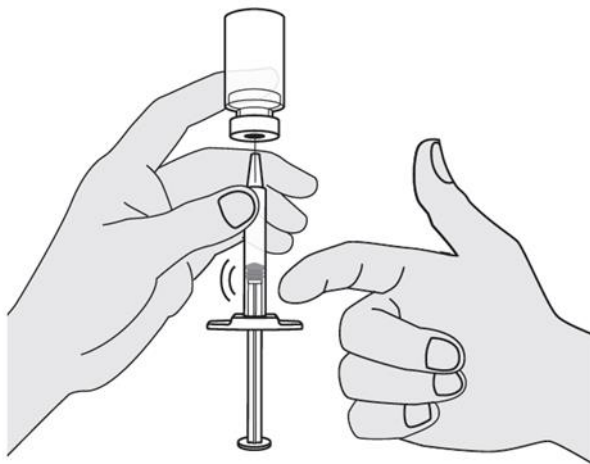
- Zamaška ne odstranite.
- Očistite zamašek z antiseptičnim zložencem.
- Vialo položite na ravno površino.
- Vzemite brizgo in snemite pokrovček z igle.
- Pri tem se ne smete dotakniti igle in tudi igla se ne sme ničesar dotakniti.
- Iglo potisnite skozi gumijasti zamašek.
- Vialo in brizgo obrnite tako, da bo viala zgoraj.
- Vlecite bat brizge, da se bo brizga napolnila s količino tekočine, ki vam jo je predpisal zdravnik.
- Pomembno je, da je igla ves čas potopljena v tekočino, da se ne bi v brizgi pojavili mehurčki (glejte Sliko 4).



Slika 4

- Izvlecite iglo iz vial.

- Brizgo držite tako, da bo igla gledala navzgor, in preverite, ali je v brizgi kakšen mehurček.
- Če so v brizgi vidni zračni mehurčki, nežno potrkajte po njej od strani, da bodo zračni mehurčki splavali na vrh (glejte Sliko 5).



Slika 5

- Potem potisnite bat, da boste iz brizge iztisnili ves zrak (ampak nič tekočine).
- Brizge ne smete položiti na podlago in morate tudi paziti, da se z iglo ne boste dotaknili ničesar.

4. Injicirajte si odmerek zdravila:

- Nežno stisnite očiščeno kožo s palcem in kazalcem. Pazite, da je ne boste premočno stiskali.
- Iglo vbodite v kožno gubo.
- S palcem potisnite bat do konca in injicirajte vso tekočino. Bat potiskajte počasi in enakomerno ter pri tem nežno stiskajte kožo v gubo.
- Ko ste bat potisnili do konca, vzemite iglo ven in spustite kožo.

5. Po injiciranju:

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

6. Odstranjevanje:

- Uporabljene igle in brizge zavržete v za to namenjene posode za odstranjevanje ostrih predmetov, ki so narejene tako, da preprečujejo vbod z iglo. Zaradi vaše varnosti in zdravja in varnosti drugih, uporabljene igle ali brizge ne smete ponovno uporabiti. Posode za odstranjevanje ostrih predmetov odstranite skladno z lokalnimi predpisi.
- Prazne vial, zloženec in druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjske odpadke.

Navodilo za uporabo

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

1. Kaj je zdravilo Usgena in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Usgena

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

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

Za kaj se uporablja zdravilo Usgena

Zdravilo Usgena se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

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

Psoriaza s plaki

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

Zdravilo Usgena 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 Usgena 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 Usgena za:

- zmanjšanje simptomov in znakov 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 Usgena.

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 Usgena.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Usgena

Ne uporabljajte zdravila Usgena

- 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 Usgena, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Usgena 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 Usgena pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Usgena zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo na zdravilo Usgena**. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika;
- če ste imeli kdaj **kakršno koli vrsto raka** – to je zato, ker imunosupresivi, kot je zdravilo Usgena, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema. To lahko zveča tveganje za nastanek raka;
- če ste se zaradi **psoriaze že zdravili 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 **pojavele nove lezije ali je prišlo do sprememb obstoječih lezij** 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 fototerapija (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo).

Tudi te terapije lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Sočasna uporaba teh terapij z zdravilom Usgena ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom;

- **če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij** - ni znano ali zdravilo Usgena lahko vpliva na to;
- **če ste stari 65 let ali več** - lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vas, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Usgena.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, vključno s kožnim lupusom in lupusu podobnem sindromu. Če opazite rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Usgena ni priporočljivo za uporabo pri otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, ali otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Usgena

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 Usgena vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Usgena, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, 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 Usgena bolje izogibati.
- Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se izogibate zanositvi in med uporabo zdravila Usgena in še vsaj 15 tednov po zadnjem zdravljenju z zdravilom Usgena uporabljate ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, je lahko pri vašem otroku tveganje za okužbe povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, 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 uporabljali zdravilo Usgena - ne smete dojiti in hkrati uporabljati zdravila Usgena.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Usgena vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 v 1 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Usgena

Zdravilo Usgena boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Usgena 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 Usgena uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Usgena potrebujete in kako dolgo ga boste uporabljali.

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Usgena je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko namesto 45 mg prejmejo 90 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 zdravnik dal prvi odmerek zdravila Usgena, približno 6 mg/kg, v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Usgena čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji prejmejo 90 mg zdravila Usgena 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 pravi odmerek zdravila Usgena za vas, 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 Usgena 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Usgena 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Usgena 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Kako uporabljamo zdravilo Usgena

- Zdravilo Usgena dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Usgena morda injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Usgena injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Usgena injicirate sami.

- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Usgena 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 Usgena, kot bi smeli

Če ste uporabili prevelik odmerek zdravila Usgena 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 Usgena

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljen odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Usgena

Ni nevarno, če prenehate z uporabo zdravila Usgena, 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 resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki vključujejo:
 - 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 Usgena ne smete več uporabljati.

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

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe v prsnem košu (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasovec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Usgena lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (vključno s tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim

imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

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

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje,
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja (kratka sapa), kašelj, ki ne mine,
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj z mehurčki,
- pekoč občutek pri uriniranju,
- drisko,
- motnje ali izgubo vida,
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost na svetlobo, slabost (navzea) ali zmedenost.

Če opazite katerega koli od zgoraj naštetih znakov okužbe, nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe v prsnem košu, okužbe kože, pasovec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate katerokoli vrsto okužbe, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Usgena ne smete uporabljati, dokler okužba ne mine. Zdravniku morate povedati tudi, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

- okužbe 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 ('obrazna pareza' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriji z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja zvišana telesna temperatura (pustularna psoriza)
- luščenje kože (eksfoliacija 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 (rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj 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 Usgena

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Pred dajanjem zdravila Usgena je treba počakati, da le-ta doseže sobno temperaturo (približno pol ure).
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Usgena shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30 °C, za največ enkratno obdobje do 30 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, v za to predviden prostor na zunanji ovojnini, vpišite datum, ko je zdravilo potrebno zvrsti, v kolikor se ga do takrat ne uporabi. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30 °C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih brizg ne smete stresati. Daljše močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca;
- če ima tekočina spremenjeno barvo, je motna ali v njej plavajo veliki delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Usgena 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 Usgena je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljenemu zdravilu, ki ostane v brizgi, je treba zavreči. Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo 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 Usgena

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

Izgled zdravila Usgena in vsebina pakiranja

Zdravilo Usgena je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje, praktično brez vidnih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo z 1 ml stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 enkratnim odmerkom. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Navodila za injiciranje zdravila

NAVODILA ZA UPORABO

Usgena 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ustekinumab za subkutano uporabo

Pred uporabo zdravila Usgena raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi natančno preberite ta navodila za uporabo.

Na začetku zdravljenja vam bodo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagali zdravstveni delavci. Vi in zdravnik pa se bosta morda odločila, da si lahko zdravilo Usgena injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirajte zdravilo Usgena. Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

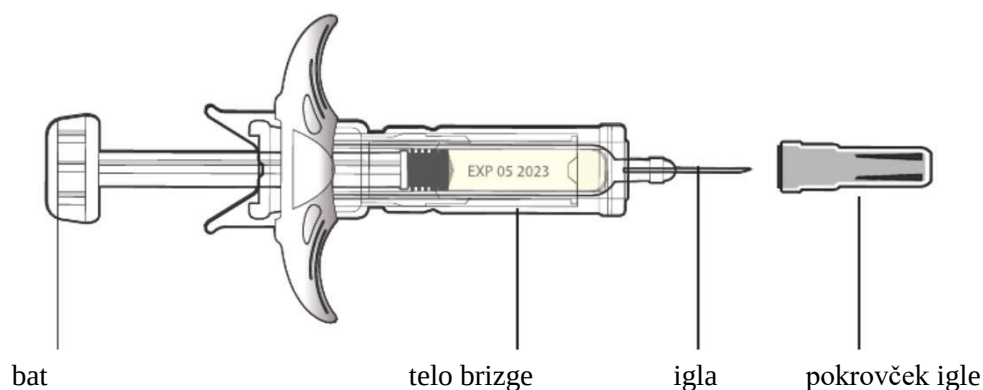
Pomembne informacije:

- Samo za subkutano injiciranje
- Ne mešajte zdravila Usgena z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg Usgena ne stresajte. Stresanje namreč lahko poškoduje zdravilo. Če je bilo zdravilo močno stresano, ga ne uporabljajte. Priskrbite si novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
 - Če je vaš odmerek 45 mg, boste prejeli eno 45 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Usgena.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dve 45 mg napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Usgena in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje (npr. eno na desnem stegnu in drugo na levem stegnu) in si dajte injekciji eno za drugo.
- preverite, da imate pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti zdravila ni pretečen,
- da napolnjena injekcijska brizga ni poškodovana,
- da je raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi bistra in brezbarvna do rumenkasta ter praktično brez vidnih delcev,
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni zmrznjena.
- Pred dajanjem zdravila Usgena je treba počakati, da doseže sobno temperaturo (približno pol ure).

Slika 1 prikazuje izgled napolnjene injekcijske brizge Usgena.



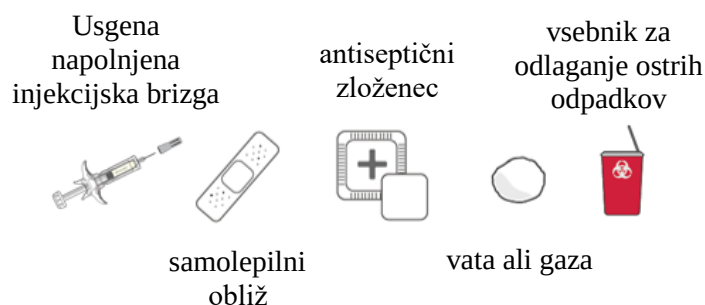
Slika 1

1. Pripravite si pripomočke

Zberite pripomočke, ki jih boste potrebovali za pripravo in dajanje injekcije. Potrebovali boste:

- antiseptične zložence
- vato ali gazo
- samolepilni obliž
- predpisan odmerek zdravila Usgena (glejte Sliko 1)
- vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov, odporen na prebadanje (ni vključen). Glejte Sliko 2

Prpravite vse, kar boste potrebovali in pripomočke položite na čisto površino.



Slika 2

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 3)

- Zdravilo Usgena dajemo z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Izberite mesto injiciranja. Primerna mesta za injiciranje zdravila so zgornji del stegna, zadnjica ali trebuh (abdomen), in sicer najmanj 5 cm stran od popka.
- Če vam bo injekcijo dal skrbnik, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket (glejte Sliko 3).
- Za vsako injiciranje uporabite drugo mesto injiciranja. Ne injicirajte v predel kože, ki je občutljiv, obtolčen, rdeč ali zatrdel.



Priporočena mesta za injiciranje so označena z rumeno.

Slika 3

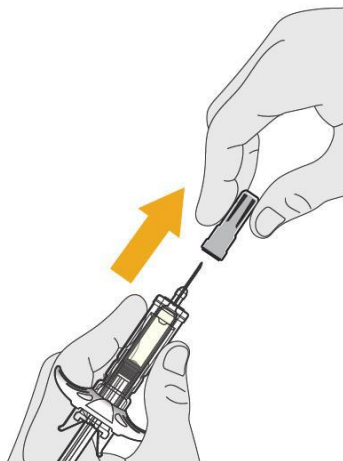
Pripravite mesto injiciranja

- Z milom in toplo vodo si temeljito umijte roke.
- Z antiseptičnim zložencem obrišite predel kože, kamor boste injicirali zdravilo.
- Tega mesta se ne smete ponovno dotakniti pred injiciranjem zdravila. Pustite, da se koža pred injiciranjem posuši.
- Čistega mesta ne sušite z ventilatorjem in ne pihajte vanj.
- Ne injicirajte skozi oblačila.

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 4)

- Pokrovčka ne snemajte z igle, dokler niste pripravljeni na injiciranje zdravila Usgena.
- Med snemanjem pokrovčka igle se ne dotikajte bata.

- Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki in z drugo roko povlecite pokrovček igle naravnost z igle (glejte Sliko 4).
- Pokrovček igle zavržite. Pokrovčka ne natikajte ponovno.
- Na koncu igle boste morda videli kapljico tekočine. To je normalno.
- Igle se ne dotikajte in ne dovolite, da se igla česar koli dotakne.
- Odmerek injicirajte takoj po odstranitvi pokrovčka igle.

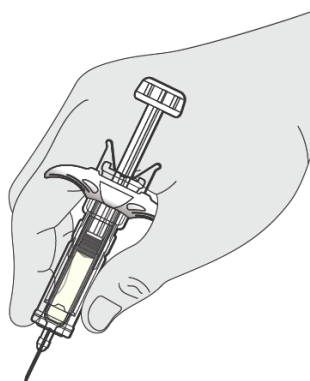


Slika 4

4. Injiciranje odmerka

Zagrabite brizgo:

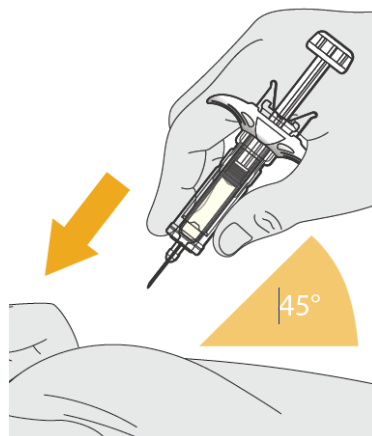
- Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem (glejte Sliko 5).
- Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če vam kam pade, ko pokrovček za iglo ni več nameščen. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Bata ne smete nikoli povleči nazaj.



Slika 5

Stisnite (uščipnite) kožo in zabodite iglo:

- Z drugo roko nežno stisnite (uščipnite) območje očiščene kože na mestu injiciranja. Kožo čvrsto držite.
- Iglo zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj, s hitrim, kratkim gibom (glejte Sliko 6).



Slika 6

Injicirajte zdravilo:

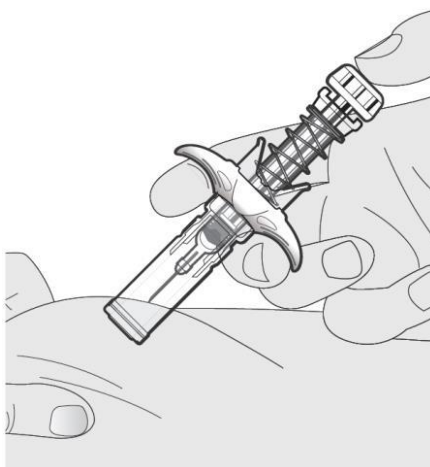
- S palcem pritiskajte na bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna (glejte Sliko 7).



Slika 7

Pustite, da se igla uvleče:

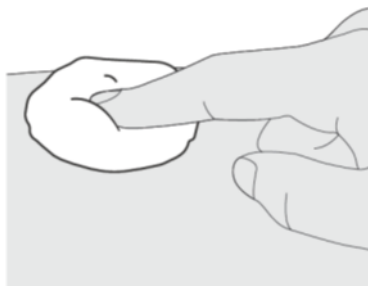
- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo.
- Počasi dvignite palec z glave bata. Bat se bo s prstom pomaknil navzgor in iglo umaknil v ščitnik igle (glejte Sliko 8).



Slika 8

5. Po injiciranju

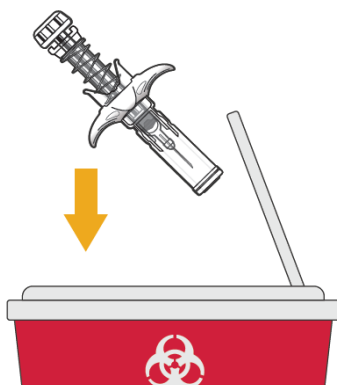
- Po zaključenem injiciranju na mesto injiciranja za nekaj sekund položite kos vate ali zloženec iz gaze (glejte Sliko 9).
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi rahla krvavitev. To je normalno.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja.
- Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepите samolepilni obliž.



Slika 9

6. Odstranjevanje

- Uporabljene napolnjene injekcijske brizge takoj po uporabi vstavite v posodo, odporno na prebadanje, kot je vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov, v skladu z lokalnimi predpisi. Injekcijskih brizg ne mečite (odstranjujete) med gospodinjske odpadke (glejte Sliko 10).
- Antiseptični zloženec, kos vate ali zloženec iz gaze ter embalažo lahko odvržete (odstranite) med gospodinjske odpadke.
- Zaradi vaše varnosti in zdravja ter varnosti drugih brizg nikoli ne uporabite ponovno.



Slika 10

Navodilo za uporabo

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

1. Kaj je zdravilo Usgena in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Usgena

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

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

Za kaj se uporablja zdravilo Usgena

Zdravilo Usgena se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

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

Psoriaza s plaki

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

Zdravilo Usgena 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 Usgena 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 Usgena za:

- zmanjšanje simptomov in znakov 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 Usgena.

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 Usgena.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Usgena

Ne uporabljajte zdravila Usgena

- 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 Usgena, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Usgena 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 Usgena pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

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

Pred začetkom uporabe zdravila Usgena zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo na zdravilo Usgena**. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika;
- če ste imeli kdaj **kakršno koli vrsto raka** – to je zato, ker imunosupresivi, kot je zdravilo Usgena, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema. To lahko zveča tveganje za nastanek raka;
- če ste se zaradi **psoriaze že zdravili 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 **pojavele nove lezije ali je prišlo do sprememb obstoječih lezij** 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 fototerapija (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo);

Tudi te terapije lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Sočasna uporaba teh terapij z zdravilom Usgena ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom;

- **če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij** - ni znano ali zdravilo Usgena lahko vpliva na to;
- **če ste stari 65 let ali več** - lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vas, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Usgena.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, vključno s kožnim lupusom in lupusu podobnem sindromu. Če opazite rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Usgena ni priporočljivo za uporabo pri otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, ali otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Usgena

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 Usgena vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Usgena, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, 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 Usgena bolje izogibati.
- Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se izogibate zanositvi in med uporabo zdravila Usgena in še vsaj 15 tednov po zadnjem zdravljenju z zdravilom Usgena uporabljate ustrezno kontracepcijo.
- Ustekinumab lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, je lahko pri vašem otroku tveganje za okužbe povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Usgena, 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 uporabljali zdravilo Usgena - ne smete dojiti in hkrati uporabljati zdravila Usgena.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Usgena vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 v 1 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Usgena

Zdravilo Usgena boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Usgena 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 Usgena uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Usgena potrebujete in kako dolgo ga boste uporabljali.

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

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

Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis

- Med zdravljenjem vam bo zdravnik dal prvi odmerek zdravila Usgena, približno 6 mg/kg, v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Usgena čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji prejmejo 90 mg zdravila Usgena 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 pravi odmerek zdravila Usgena za vas, 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 Usgena 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Usgena 45 mg. Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Usgena 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Kako uporabljamo zdravilo Usgena

- Zdravilo Usgena dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Usgena morda injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Usgena injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Usgena injicirate sami.

- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Usgena 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 Usgena, kot bi smeli

Če ste uporabili prevelik odmerek zdravila Usgena 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 Usgena

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljen odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Usgena

Ni nevarno, če prenehate z uporabo zdravila Usgena, 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 resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

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

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki vključujejo:
 - 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 Usgena ne smete več uporabljati.

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

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe v prsnem košu (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasovec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Usgena lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (vključno s tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim

imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

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

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja (kratka sapa), kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj z mehurčki
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost na svetlobo, slabost (navzea) ali zmedenost.

Če opazite katerega koli od zgoraj naštetih znakov okužbe, nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe v prsnem košu, okužbe kože, pasovec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate katerokoli vrsto okužbe, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Usgena ne smete uporabljati, dokler okužba ne mine. Zdravniku morate povedati tudi, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

- okužbe 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 ('obrazna pareza' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriji z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja zvišana telesna temperatura (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 (rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj 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 Usgena

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Pred dajanjem zdravila Usgena je treba počakati, da le-ta doseže sobno temperaturo (približno pol ure).
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Usgena shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30 °C, za največ enkratno obdobje do 30 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, v za to predviden prostor na zunanji ovojnini, vpišite datum, ko je zdravilo potrebno zvrsti, v kolikor se ga do takrat ne uporabi. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30 °C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih brizg ne smete stresati. Daljše močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca;
- če ima tekočina spremenjeno barvo, je motna ali v njej plavajo veliki delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Usgena 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 Usgena je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljenemu zdravilu, ki ostane v brizgi, je treba zavreči. Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo 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 Usgena

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so histidin, histidinijev klorid, polisorbit 80 (E433), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Usgena in vsebina pakiranja

Zdravilo Usgena je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje, praktično brez vidnih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo z 1 ml stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 ali 2 enkratnima odmerkoma. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Alvotect Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavík, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Navodila za injiciranje zdravila

NAVODILA ZA UPORABO

Usgena 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ustekinumab za subkutano uporabo

Pred uporabo zdravila Usgena raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi natančno preberite ta navodila za uporabo.

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

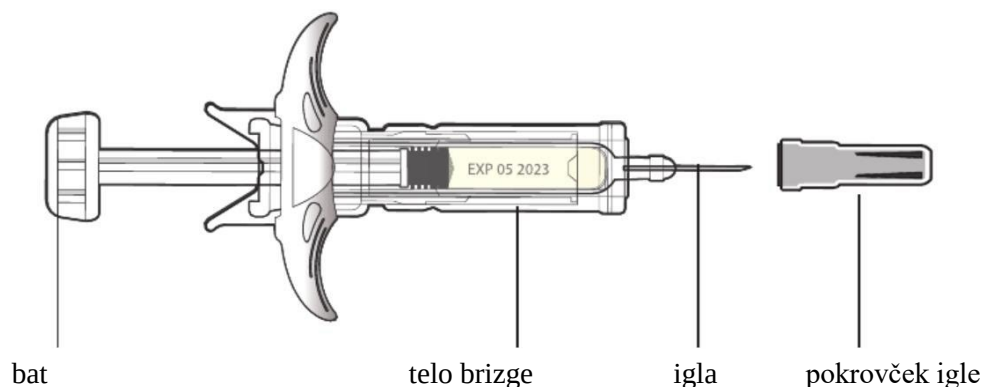
Pomembne informacije:

- Samo za subkutano injiciranje
- Ne mešajte zdravila Usgena z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg Usgena ne stresajte. Stresanje namreč lahko poškoduje zdravilo. Če je bilo zdravilo močno stresano, ga ne uporabljajte. Priskrbite si novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli eno 90 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Usgena.
- da imate pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti zdravila ni pretečen,
- da napolnjena injekcijska brizga ni poškodovana,
- da je raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi bistra in brezbarvna do rumenkasta ter praktično brez vidnih delcev,
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni zmrznjena.
- Pred dajanjem zdravila Usgena je treba počakati, da doseže sobno temperaturo (približno pol ure).

Slika 1 prikazuje izgled napolnjene injekcijske brizge Usgena.



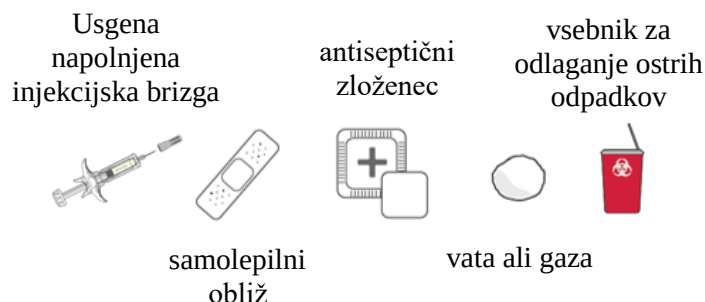
Slika 1

1. Pripravite si pripomočke

Zberite pripomočke, ki jih boste potrebovali za pripravo in dajanje injekcije. Potrebovali boste:

- antiseptične zložence
- vato ali gazo

- samolepilni obliž
 - predpisan odmerek zdravila Usgena (glejte Sliko 1)
 - vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov, odporen na prebadanje (ni vključen). Glejte Sliko 2.
- Pripravite vse, kar boste potrebovali in pripomočke položite na čisto površino.

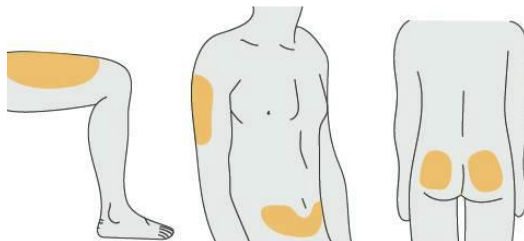


Slika 2

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 3)

- Zdravilo Usgena dajemo z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Izberite mesto injiciranja. Primerna mesta za injiciranje zdravila so zgornji del stegna, zadnjica ali trebuh (abdomen), in sicer najmanj 5 cm stran od popka.
- Če vam bo injekcijo dal skrbnik, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket (glejte Sliko 3).
- Za vsako injiciranje uporabite drugo mesto injiciranja. Ne injicirajte v predel kože, ki je občutljiv, obtolčen, rdeč ali zatrdel.



Priporočena mesta za injiciranje so označena z rumeno.

Slika 3

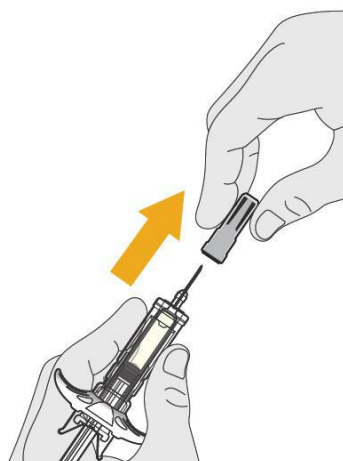
Pripravite mesto injiciranja

- Z milom in toplo vodo si temeljito umijte roke.
- Z antiseptičnim zložencem obrišite predel kože, kamor boste injicirali zdravilo.
- Tega mesta se ne smete ponovno dotakniti pred injiciranjem zdravila. Pustite, da se koža pred injiciranjem posuši.
- Čistega mesta ne sušite z ventilatorjem in ne pihajte vanj.
- Ne injicirajte skozi oblačila.

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 4)

- Pokrovčka ne snemajte z igle, dokler niste pripravljeni na injiciranje zdravila Usgena.
- Med snemanjem pokrovčka igle se ne dotikajte bata.
- Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki in z drugo roko povlecite pokrovček igle naravnost z igle (glejte Sliko 4).
- Pokrovček igle zavržite. Pokrovčka ne natikajte ponovno.
- Na koncu igle boste morda videli kapljico tekočine. To je normalno.

- Igle se ne dotikajte in ne dovolite, da se igla česar koli dotakne.
- Odmerek injicirajte takoj po odstranitvi pokrovčka igle.

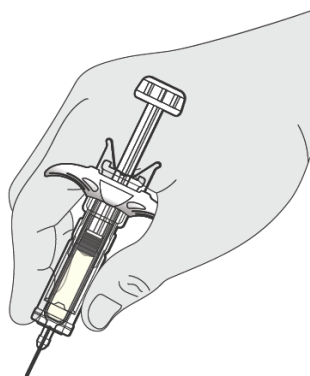


Slika 4

4. Injiciranje odmerka

Zagrabite brizgo:

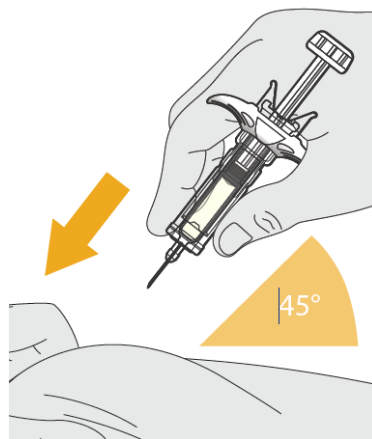
- Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem (glejte Sliko 5).
- Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če vam kam pade, ko pokrovček za iglo ni več nameščen. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Bata ne smete nikoli povleči nazaj.



Slika 5

Stisnite (uščipnite) kožo in zabodite iglo:

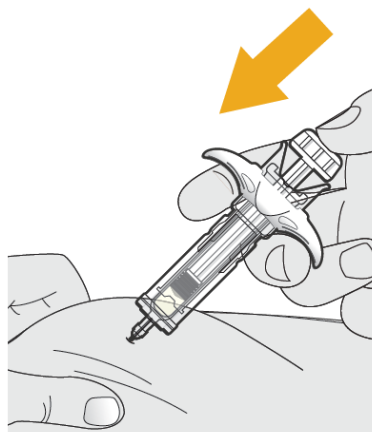
- Z drugo roko nežno stisnite (uščipnite) območje očiščene kože na mestu injiciranja. Kožo čvrsto držite.
- Iglo zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj, s hitrim, kratkim gibom (glejte Sliko 6).



Slika 6

Injicirajte zdravilo:

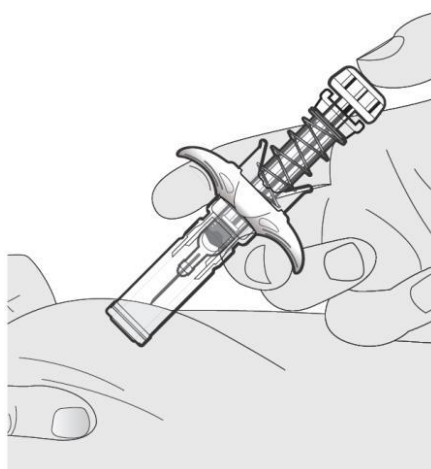
- S palcem pritiskajte na bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna (glejte Sliko 7).



Slika 7

Pustite, da se igla uvleče:

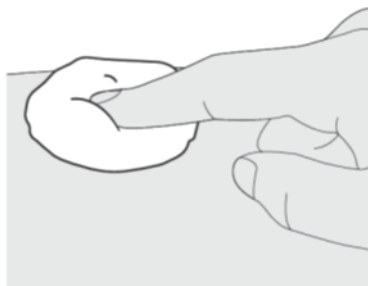
- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo.
- Počasi dvignite palec z glave bata. Bat se bo s prstom pomaknil navzgor in iglo umaknil v ščitnik igle (glejte Sliko 8).



Slika 8

5. Po injiciranju

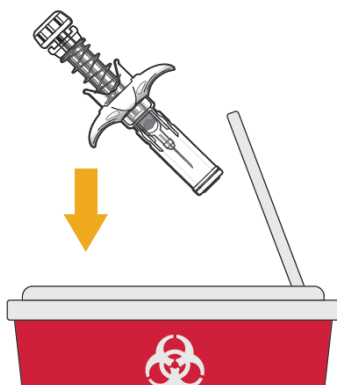
- Po zaključenem injiciranju na mesto injiciranja za nekaj sekund položite kos vate ali zloženec iz gaze (glejte Sliko 9).
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi rahla krvavitev. To je normalno.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja.
- Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepite samolepilni obliž.



Slika 9

6. Odstranjevanje

- Uporabljene napolnjene injekcijske brizge takoj po uporabi vstavite v posodo, odporno na prebadanje, kot je vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov, v skladu z lokalnimi predpisi. Injekcijskih brizg ne mečite (odstranjujte) med gospodinjske odpadke (glejte Sliko 10).
- Antiseptični zloženec, kos vate ali zloženec iz gaze ter embalažo lahko odvržete (odstranite) med gospodinjske odpadke.
- Zaradi vaše varnosti in zdravja ter varnosti drugih brizg nikoli ne uporabite ponovno.



Slika 10