

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

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Uzpruvo 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Uzpruvo 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.

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

Psoriza s plaki

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

Pediatrična psoriza s plaki

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

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Uzpruvo 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 Uzpruvo 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) oziroma je takšno zdravljenje pri njih kontraindicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Zdravilo Uzpruvo je na voljo le kot 45 mg in 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za subkutano uporabo. Za intravensko in subkutano uporabo odmerkov, manjših od 45 mg, je treba uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo učinkovino ustekinumab.

Psoriaza s plaki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo v tej skupini bolnikov niso preučevali. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in varnosti zdravila Uzpruvo pri otrocih s psoriazo, 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 Uzpruvo glede na telesno maso je prikazan v spodnji preglednici (Preglednica 1). Zdravilo Uzpruvo je treba odmerjati ob tednu 0 in 4, nato pa na vsakih 12 tednov.

Preglednica 1 Priporočeni odmerki zdravila Uzpruvo pri pediatrični psoriazi

| Telesna masa ob odmerjanju | Priporočeni odmerek |
|-----------------------------------|----------------------------|
| < 60 kg | - |
| ≥ 60 kg do ≤ 100 kg | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

Za zdravilo Uzpruvo ni priporočenega odmerka, ki bi omogočala odmerjanje glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih s telesno maso pod 60 kg. Zdravilo Uzpruvo je na voljo le kot 45 mg in 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi. Zato zdravila Uzpruvo ni mogoče dajati bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši od 45 mg. Če je potreben nadomestni odmerek, je treba namesto tega uporabiti drugo zdravilo, s 45 mg ustekinumaba v obliki raztopine za injiciranje v vialah, ki ponuja odmerjanje glede na telesno maso.

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

Crohnova bolezen

Uzpruvo je na voljo le v napolnjeni injekcijski brizgi za subkutano uporabo. Ker je treba zdravljenje Crohnove bolezni začeti z intravensko infuzijo, je treba za prvi intravenski odmerek uporabiti drugo zdravilo z ustekinumabom (130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje). Prvi subkutani odmerek 90 mg zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Uzpruvo, bo morda treba zmanjšati odmerek kortikosteroida ali ga ukiniti, skladno z ustaljeno klinično prakso.

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

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših 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 ustekinumaba pri zdravljenju Crohnove bolezni pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

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

Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 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).

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

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Uzpruvo je treba bolnike pregledati glede okužbe s tuberkulozo. Zdravila Uzpruvo se ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila Uzpruvo. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Uzpruvo 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 Uzpruvo, je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze, tako med zdravljenjem kot po njem.

Bolnikom naročite, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na pojav okužbe. Če bolnik dobi resno okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu zdravila Uzpruvo ne smete 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.

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

Vse bolnike, še posebno pa bolnike, starejše od 60 let, bolnike, ki so dolgo časa prejeli imunosupresive ali tiste, ki so prejeli zdravljenje s PUVA, je treba spremljati zaradi možnosti pojava nemelanomskega 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 Uzpruvo (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 podaljšano hospitalizacijo. 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.

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 Uzpruvo. 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 Uzpruvo odložiti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvedete šele najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo prebrati povzetek glavnih značilnosti posameznega cepiva, v katerih bodo našli 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 šestih 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 Uzpruvo, lahko v tem času prejmejo inaktivirana ali mrtva cepiva.

Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Uzpruvo 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 psoriatričnega artritisa sočasno jemanje MTX ni vplivalo na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. Če razmišljate o sočasni uporabi drugih imunosupresivov in zdravila Uzpruvo ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila Uzpruvo, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

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

Huda kožna obolenja

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

Lupusne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o primerih lupusnih bolezni, vključno s kožnim eritematoznim lupusom in lupusom podobnim sindromom. 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.

Starejši

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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom Uzpruvo (glejte poglavje 4.4).

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

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

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

V študijah psoriaze varnosti in učinkovitosti ustekinumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, 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

O uporabi ustekinumaba pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Kot varnostni ukrep se je uporabi zdravila Uzpruvo med nosečnostjo bolj izogibati.

Ustekinumab prehaja skozi posteljico in zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so med nosečnostjo prejele 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 6 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 dojit ali naj se raje preneha zdraviti z zdravilom Uzpruvo, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Uzpruvo 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 Uzpruvo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

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

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 paraliza obraznega živca |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Pogosti: Občasni: Redki: Zelo redki: | bolečine 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 6709 bolnikih, izpostavljenih 11 581 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,0 leta; 1,1 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 1,0 leta za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,91 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 (199 resnih okužb na 11 581 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 6709 bolnikih, izpostavljenih 11 561 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,0 leta; 1,1 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 leta za študije Crohnove bolezni in 1,0 leta za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega raka, so poročali pri 62 bolnikih na 11 561 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,54 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročanih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,93 [95 % interval zaupanja: 0,71; 1,20], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogosteje opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate, kolorektalni rak, melanom in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,49 na 100 bolnikov-let spremljanja (56 bolnikov na 11 545 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv 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 psoriazo s plaki, stari 6 let in več

Varnost ustekinumaba so preučevali v dveh študijah faze 3 pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki. V prvo študijo so vključili 110 bolnikov, starih od 12 do 17 let, zdravljenih do največ

60 tednov, v drugo pa 44 bolnikov, starih od 6 do 11 let in zdravljenih do največ 56 tednov. Na splošno so bili poročani neželeni učinki v teh dveh študijah, z vključenimi podatki o varnosti do 1 leta, podobni neželenim učinkom, 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 interlevkina, oznaka ATC: L04AC05

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

Mehanizem delovanja

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

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

Imunizacija

Med dolgotrajnim podaljšanjem 2. študije psoriaze pri odraslih (PHOENIX 2) je bil imunski odziv (pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumabom vsaj 3,5 let) tako na pnevmokokne polisaharide kot na

cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriazo, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Delež odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka proti-pneumokoknih in proti-tetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejela ustekinumab, in kontrolni skupini, podobna.

Klinična učinkovitost

Psoriaza s plaki (odrasli bolniki)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^b p = 0,012 za ustekinumab v odmerku 45 mg v primerjavi z etanerceptom

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

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

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

Psoriatični artritis (PsA) (odrasli bolniki)

Dokazano je, da ustekinumab 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 5 spodaj.

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

| | 1. študija psoriatičnega artritisa | | | 2. študija psoriatičnega artritisa | | |
|---|------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| | PBO | 45 mg | 90 mg | PBO | 45 mg | 90 mg |
| Število randomiziranih bolnikov | 206 | 205 | 204 | 104 | 103 | 105 |
| odziv ACR 20 n (%) | 47 (23 %) | 87 (42 %) ^a | 101 (50 %) ^a | 21 (20 %) | 45 (44 %) ^a | 46 (44 %) ^a |
| odziv ACR 50 n (%) | 18 (9 %) | 51 (25 %) ^a | 57 (28 %) ^a | 7 (7 %) | 18 (17 %) ^b | 24 (23 %) ^a |
| odziv ACR 70 n (%) | 5 (2 %) | 25 (12 %) ^a | 29 (14 %) ^a | 3 (3 %) | 7 (7 %) ^c | 9 (9 %) ^c |
| 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 |
| sestavljene odzive 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 artritidom 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 6).

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

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

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

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI je dermatološki pripomoček za oceno učinka težav s kožo na z zdravjem povezane kakovost življenja pri pediatrični populaciji. CDLQI 0 ali 1 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 7).

Po prvem prejemu študijskega zdravila so pri vseh bolnikih spremljali učinkovitost zdravljenja do 52. tedna. Delež bolnikov z oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1) v 12. tednu je bil 77,3 %. Učinkovitost (definirano z oceno PGA 0 ali 1) so opazili že pri prvem obisku po začetku zdravljenja (4. teden) in delež bolnikov, ki so dosegli oceno PGA 0 ali 1, se je povečeval do 16. tedna in nato ostal relativno stabilen do 52. tedna. Izboljšanje v PGA, PASI in CDLQI se je ohranilo do 52. tedna (Preglednica 7).

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

| Študija pediatrične psoriaze (CADMUS Jr.) (6-11 let) | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| | 12. teden | 52. teden |
| | 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 kažeta, da ni vpliva na otrokovo kakovost življenja.

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 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 v 8. tednu. Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev, aminosalicilatov in antibiotikov in 75 % bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani in so v tednu 0 prejeli enkratni intravenski odmerek približno 6 mg/kg ustekinumaba

glede na telesno maso (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, poglavje 4.2), fiksni odmerek 130 mg ustekinumaba ali placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

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

Preglednica 9: Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od 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 \geq 220 točk in izboljšanje indeksa CDAI za \geq 100 točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4 % teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

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

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

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

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

Endoskopija

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified

Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, t.j. skupna ocena 5 ileo-količnih segmentov glede prisotnosti/velikosti razjed; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo razjede; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo druge lezije in prisotnosti/vrste zoženja/strikture. V 8. tednu po enkratnem infuzijskem indukcijskem odmerku je bila sprememba indeksa SES-CD večja v skupini, ki je prejela ustekinumab (n = 155, povprečna sprememba = -2,8) kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 97, povprečna sprememba = -0,7, p = 0,012).

Bolezen s fistulami

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

Imunogenost

Med zdravljenjem z ustekinumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ustekinumabu, ki so večinoma nevtralizirajoča. Nastanek protiteles proti ustekinumabu je povezan tako s povečanim očistkom kot tudi z zmanjšano učinkovitostjo ustekinumaba, razen pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, kjer manjšane 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 (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 psoriazom so bile primerljive s tistimi pri zdravih preiskovancih.

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

Porazdelitev

Mediana vrednost porazdelitvenega volumna v končni fazi (V_z) po enkratni intravenski injekciji zdravila bolnikom s psoriazom 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 artritidom ali Crohnovo boleznijo je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriaze in psoriatičnega artritisa. V analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazo je znašal navidezni očistek zdravila (CL/F) 0,465 l/dan, navidezni 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 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). Vrednosti najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po injiciranju 90 mg ustekinumaba na 8 tednov so bile povezane z večjo stopnjo klinične remisije kot vrednosti po injiciranju 90 mg ustekinumaba na 12 tednov.

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

V analizi populacijske farmakokinetike, kjer so uporabili podatke bolnikov s psoriazo, so ugotovili, da je med spremenljivkami, ki vplivajo na očistek ustekinumaba, najpomembnejša telesna masa. Mediana 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 artritidom.

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so bile glede na podatke na osnovi opazovanj in rezultate analize populacijske farmakokinetike sčasoma koncentracije ustekinumaba v serumu nižje pri randomiziranih

preiskovancih, pri katerih je prišlo do izgube odziva na zdravljenje, kot pri tistih preiskovancih, pri katerih ni prišlo do izgube odziva. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo prilagajanje odmerjanja s sheme 90 mg vsakih 12 tednov na shemo 90 mg vsakih 8 tednov povezano z zvišanjem najnižjih koncentracij ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem in s spremljajočim povečanjem učinkovitosti.

Posebne populacije

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

Farmakokinetika ustekinumaba je bila pri bolnikih s psorizao azijskega in ne azijskega porekla na splošno primerljiva.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo 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 $\pm 20\%$ 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 psorizao, starih 6 do 17 let, zdravljenih s priporočenim odmerkom glede na telesno maso, so bile v splošnem primerljive s tistimi pri odrasli populaciji bolnikov s psorizao, ki so prejeli priporočeni odmerek za odrasle. Serumske koncentracije ustekinumaba pri pediatričnih bolnikih s psorizao, starih 12-17 let (CADMUS), zdravljenih s polovico priporočenega odmerka glede na telesno maso, pa so bile v splošnem nižje kot 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).

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 zdravljenja, 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 psorizao. Z omenjenimi odmerki so pri opicah dosegli največje serumske koncentracije, ki so bile več kot 100-krat večje kot pri ljudeh.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

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.
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 obojnine in vsebina

Uzpruvo 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 batno zaporko (bromobutilna guma), batnico in trdim ščitnikom za iglo.

Uzpruvo 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 batno zaporko (bromobutilna guma), batnico in trdim ščitnikom za iglo.

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

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

Neuporabljenega zdravila, ki ostane v injekcijski brizgi, ne smete uporabiti. Zdravilo Uzpruvo je na voljo v sterilnih napoljenih injekcijskih brizgah za enkratno uporabo.

Injekcijske brizge in igle ne smete ponovno uporabiti. 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

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/23/1784/001

Uzpruvo 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/23/1784/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

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

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 (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Uzpruvo 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 monohidrat, 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!

Vključiti QR kodo
uzpruvopatients.com

**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/1/23/1784/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

UZPRUVO 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA

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

BESEDILO NA PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje v napoljeni 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

Uzpruvo 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

ZUNANJA ŠKATLA (90 mg)

1. IME ZDRAVILA

Uzpruvo 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 monohidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

90 mg/1 ml

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

Vključiti QR kodo
uzpruvopatients.com

**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/1/23/1784/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

UZPRUVO 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA

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

BESEDILO NA PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Uzpruvo 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

Uzpruvo 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

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ustekinumab

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

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

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo Uzpruvo 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 Uzpruvo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Uzpruvo
3. Kako uporabljati zdravilo Uzpruvo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Uzpruvo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Uzpruvo in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Uzpruvo

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Uzpruvo

Zdravilo Uzpruvo se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

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

Psoriaza s plaki

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

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

Zdravilo Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Uzpruvo

Ne uporabljajte zdravila Uzpruvo

- 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 Uzpruvo, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pred začetkom uporabe zdravila Uzpruvo zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo na zdravilo Uzpruvo**. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj **kakršno koli vrsto raka** – to je zato, ker imunosupresivi, kot je zdravilo Uzpruvo, 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 pojavili **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 fototerapijo (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Sočasna uporaba teh terapij z zdravilom Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo.

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

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s 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 Uzpruvo ni priporočljivo za uporabo pri otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, ali otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let s psoriatičnim artritismom ali Crohnovo boleznijo, ker ga pri teh starostnih skupinah niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Uzpruvo

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

Nosečnost in dojenje

- Uporaba zdravila Uzpruvo med nosečnostjo ni priporočljiva. Vpliv zdravila Uzpruvo na nosečnice ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se izogibate zanositvi in med uporabo zdravila Uzpruvo in še vsaj 15 tednov po zadnjem zdravljenju z zdravilom Uzpruvo uporabljate ustrezno kontracepcijo.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo Uzpruvo lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Uzpruvo, je lahko pri vašem otroku tveganje za okužbe povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Uzpruvo, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Uzpruvo, otroka v prvih šestih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Uzpruvo - ne smete dojiti in hkrati jemati zdravila Uzpruvo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

3. Kako uporabljati zdravilo Uzpruvo

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

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Uzpruvo 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

- **Zdravilo Uzpruvo ni na voljo za prvi odmerek v obliki kapljične infuzije v veno na roki (intravenska infuzija). Kot prvi odmerek boste v obliki intravenske infuzije prejeli drugo zdravilo, ki vsebuje ustekinumab.**
- Zdravilo Uzpruvo dajemo s podkožno injekcijo (subkutano). Prvi odmerek 90 mg zdravila Uzpruvo boste prejeli 8 tednov po intravenski infuziji, nato vsakih 12 tednov subkutano.
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji prejmejo 90 mg zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo 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, ni na voljo priporočenega odmerka zdravila Uzpruvo za otroke, s telesno maso pod 60 kg.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Uzpruvo 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Uzpruvo 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Kako uporabljamo zdravilo Uzpruvo

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

Če ste uporabili prevelik odmerek zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo

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 Uzpruvo

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila Uzpruvo, 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 Uzpruvo 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 spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec 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 Uzpruvo ne smete jemati, 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 ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriji z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriza)
- luščenje kože
- akne

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

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

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

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (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 Uzpruvo

- 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, dokler je ne boste uporabili.
- Pred dajanjem zdravila Uzpruvo je treba počakati, da le-ta doseže sobno temperaturo (približno pol ure).
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Uzpruvo shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30 °C, za največ enkratno obdobje do 30 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ko ga vzamete iz hladilnika, na škatlo zapišite datum, do katerega morate napolnjeno injekcijsko brizgo zavreči. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30 °C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napoljenih 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'. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- če je tekočina obarvana ali motna ali v njej plavajo veliki delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v brizgi, je treba zavreči. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Uzpruvo

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

Izgled zdravila Uzpruvo in vsebina pakiranja

Zdravilo Uzpruvo 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

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 4797878

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: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

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 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland 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: +370 52603926

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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>.

Podrobne informacije o tem zdravilu, vključno z video posnetkom, ki prikazuje, kako uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo, so na voljo s skeniranjem QR kode spodaj ali na zunanji škatli s pametnim telefonom. Enake informacije so na voljo tudi na spletni strani uzpruvopatients.com
Vključiti QR kodo

Navodila za injiciranje zdravila

NAVODILA ZA UPORABO

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

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

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

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti, preden si boste injicirali zdravilo Uzpruvo napolnjena injekcijska brizga

Zdravilo Uzpruvo raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ni primerno za intravensko uporabo, za začetek zdravljenja Crohnove bolezni je treba uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo ustekinumab.

Zdravilo Uzpruvo raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ni primerno za pediatrične bolnike s telesno maso, manjšo od 60 kg, zato je treba uporabiti druga zdravila z ustekinumabom, ki omogočajo odmerjanje glede na telesno maso.

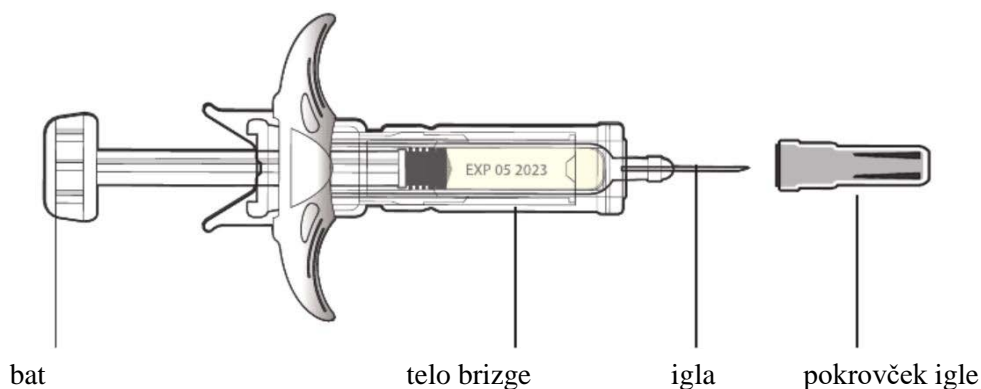
Pomembne informacije:

- Samo za subkutano injiciranje
- Ne mešajte zdravila Uzpruvo z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg Uzpruvo ne stresajte. Stresanje namreč lahko poškoduje zdravilo. Če je bilo zdravilo 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 Uzpruvo.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dve 45 mg napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo je treba počakati, da doseže sobno temperaturo (približno pol ure).

Slika 1 prikazuje izgled napolnjene injekcijske brizge Uzpruvo.

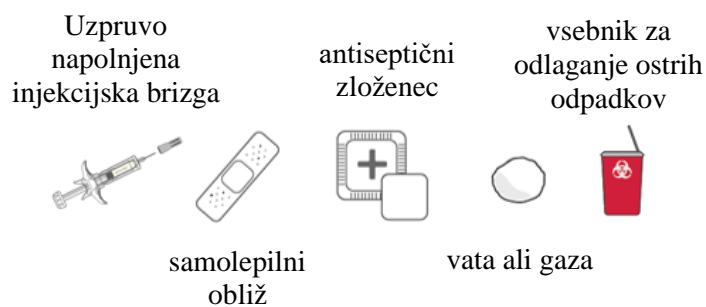


Slika 1

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 Uzpruvo (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.

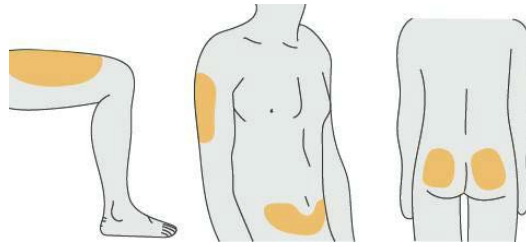


Slika 2

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 3)

- Zdravilo Uzpruvo 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 dalo medicinsko osebje, 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.

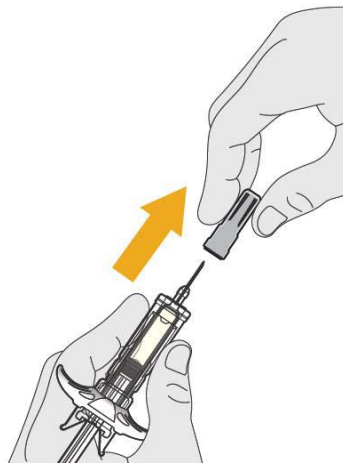
Slika 3

Prpravite 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 Uzpruvo.
- 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.

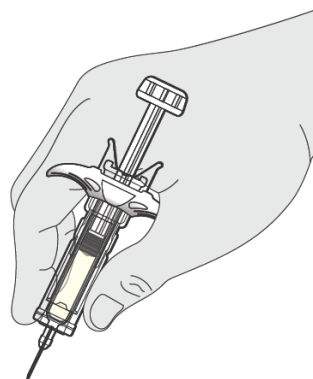


Slika 4

4. Injiciranje odmerka

Zagrabite brizgo:

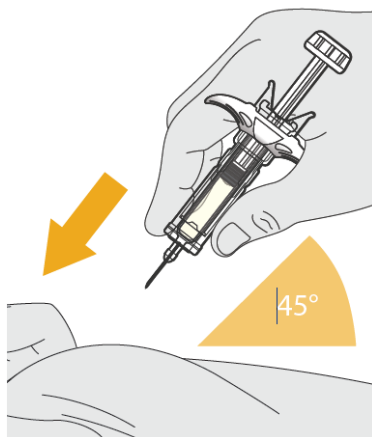
- Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem (glejte Sliko 5).
- Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če vam kam pade, ko pokrovček za iglo ni več nameščen. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Bata ne smete nikoli povleči nazaj.



Slika 5

Stisnite (uščipnite) kožo in zabodite iglo:

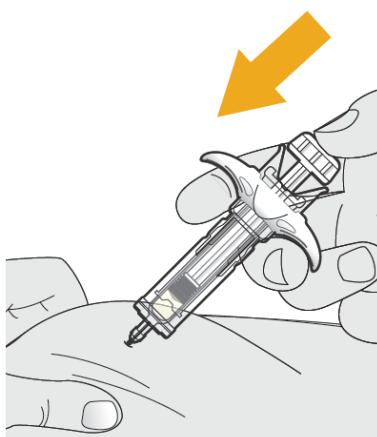
- Z drugo roko nežno stisnite (uščipnite) območje očiščene kože na mestu injiciranja. Kožo čvrsto držite.
- Iglo zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj, s hitrim, kratkim gibom (glejte Sliko 6).



Slika 6

Injicirajte zdravilo:

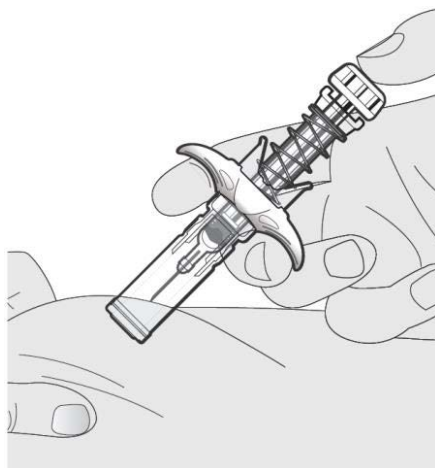
- S palcem pritiskajte na bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna (glejte Sliko 7).



Slika 7

Pustite, da se igla uvleče:

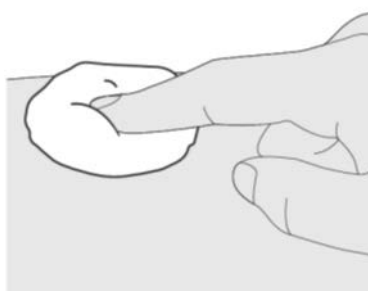
- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo.
- Počasi dvignite palec z glave bata. Bat se bo s prstom pomaknil navzgor in iglo umaknil v ščitnik igle (glejte Sliko 8).



Slika 8

5. Po injiciranju

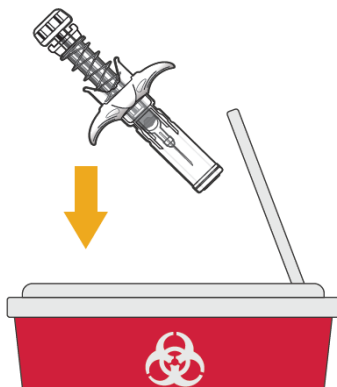
- Po zaključenem injiciranju na mesto injiciranja za nekaj sekund položite koscem vate ali zloženc iz gaze (glejte Sliko 9).
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi rahla krvavitev. To je normalno.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja.
- Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepите samolepilni 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 (odstranjajte) med gospodinjske odpadke (glejte Sliko 10).
- Antiseptični zloženc, koscem vate ali zloženc iz gaze ter embalažo lahko odvržete (odstranite) med gospodinjske odpadke.
- Zaradi svoje varnosti in zdravja ter varnosti drugih brizge nikoli ne uporabite ponovno.



Slika 10

Navodilo za uporabo

Uzpruvo 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ustekinumab

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

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

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo Uzpruvo 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 Uzpruvo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Uzpruvo
3. Kako uporabljati zdravilo Uzpruvo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Uzpruvo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Uzpruvo in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Uzpruvo

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

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

Zakaj se uporablja zdravilo Uzpruvo

Zdravilo Uzpruvo se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

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

Psoriaza s plaki

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

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

Zdravilo Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Uzpruvo

Ne uporabljajte zdravila Uzpruvo

- 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 Uzpruvo, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pred začetkom uporabe zdravila Uzpruvo zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo na zdravilo Uzpruvo**. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj **kakršno koli vrsto raka** – to je zato, ker imunosupresivi, kot je zdravilo Uzpruvo, 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 pojavili **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 fototerapijo (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Sočasna uporaba teh terapij z zdravilom Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo.

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

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s 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 Uzpruvo ni priporočljivo za uporabo pri otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, ali otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let s psoriatičnim artritismom ali Crohnovo boleznijo, ker ga pri teh starostnih skupinah niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Uzpruvo

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

Nosečnost in dojenje

- Uporaba zdravila Uzpruvo med nosečnostjo ni priporočljiva. Vpliv zdravila Uzpruvo na nosečnice ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se izogibate zanositvi in med uporabo zdravila Uzpruvo in še vsaj 15 tednov po zadnjem zdravljenju z zdravilom Uzpruvo uporabljate ustrezno kontracepcijo.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo Uzpruvo lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Uzpruvo, je lahko pri vašem otroku tveganje za okužbe povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Uzpruvo, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Uzpruvo, otroka v prvih šestih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Uzpruvo - ne smete dojiti in hkrati jemati zdravila Uzpruvo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

3. Kako uporabljati zdravilo Uzpruvo

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

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

Odrasli, stari 18 let in več

Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Uzpruvo 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

- **Zdravilo Uzpruvo ni na voljo za prvi odmerek v obliki kapljične infuzije v veno na roki (intravenska infuzija).**
- **Kot prvi odmerek boste v obliki intravenske infuzije prejeli drugo zdravilo, ki vsebuje ustekinumab.**
- Zdravilo Uzpruvo dajemo s podkožno injekcijo (subkutano). Prvi odmerek 90 mg zdravila Uzpruvo boste prejeli 8 tednov po intravenski infuziji, nato vsakih 12 tednov subkutano. Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji prejmejo 90 mg zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo 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, ni na voljo priporočenega odmerka zdravila Uzpruvo.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Uzpruvo 45 mg. Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Uzpruvo 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Kako uporabljamo zdravilo Uzpruvo

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

Če ste uporabili prevelik odmerek zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo

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 Uzpruvo

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila Uzpruvo, 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 Uzpruvo 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 spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec 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 Uzpruvo ne smete jemati, 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 ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriazi z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriaza)
- luščenje kože
- akne

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

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

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

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (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 Uzpruvo

- 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, dokler je ne boste uporabili.
- Pred dajanjem zdravila Uzpruvo je treba počakati, da le-ta doseže sobno temperaturo (približno pol ure).
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Uzpruvo shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30 °C, za največ enkratno obdobje do 30 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ko ga vzamete iz hladilnika, na škatlo zapišite datum, do katerega morate napolnjeno injekcijsko brizgo zavreči. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30 °C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napoljenih 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'. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- če je tekočina obarvana ali motna ali v njej plavajo veliki delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Uzpruvo 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 Uzpruvo je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v brizgi, je treba zavreči. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Uzpruvo

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

Izgled zdravila Uzpruvo in vsebina pakiranja

Zdravilo Uzpruvo 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 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

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 4797878

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: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

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 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland 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: +370 52603926

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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>.

Podrobne informacije o tem zdravilu, vključno z video posnetkom, ki prikazuje, kako uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo, so na voljo s skeniranjem QR kode spodaj ali na zunanji škatli s pametnim telefonom. Enake informacije so na voljo tudi na spletni strani uzpruvopatients.com
Vključiti QR kodo

Navodila za injiciranje zdravila

NAVODILA ZA UPORABO

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

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

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

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti, preden si boste injicirali zdravilo Uzpruvo napolnjena injekcijska brizga

Zdravilo Uzpruvo raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ni primerno za intravensko uporabo, za začetek zdravljenja Crohnove bolezni je treba uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo ustekinumab.

Zdravilo Uzpruvo raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ni primerno za pediatrične bolnike s telesno maso, manjšo od 60 kg, zato je treba uporabiti druga zdravila z ustekinumabom, ki omogočajo odmerjanje glede na telesno maso.

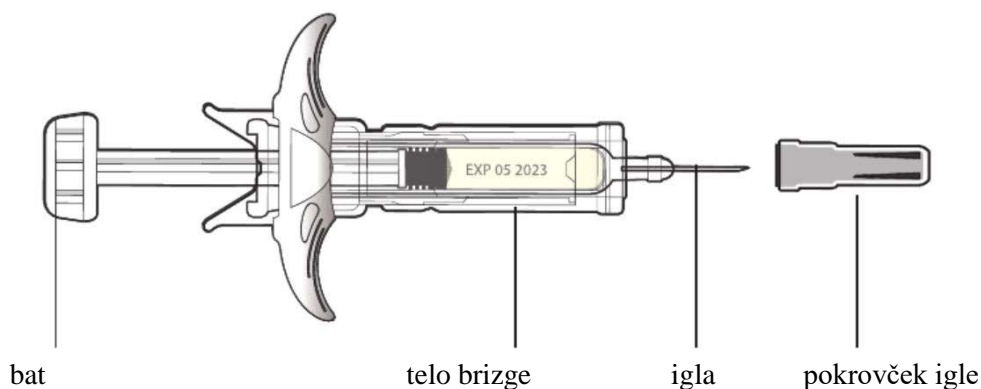
Pomembne informacije:

- Samo za subkutano injiciranje
- Ne mešajte zdravila Uzpruvo z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg Uzpruvo ne stresajte. Stresanje namreč lahko poškoduje zdravilo. Če je bilo zdravilo 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 Uzpruvo.
- 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 Uzpruvo je treba počakati, da doseže sobno temperaturo (približno pol ure).

Slika 1 prikazuje izgled napolnjene injekcijske brizge Uzpruvo.



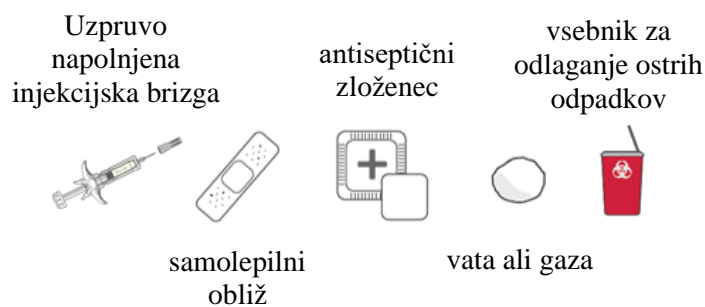
Slika 1

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 Uzpruvo (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.

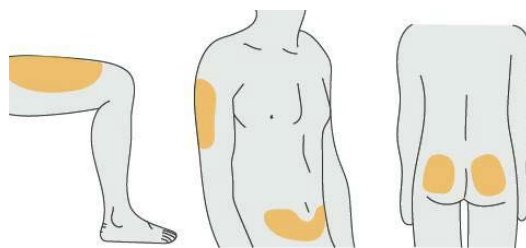


Slika 2

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 3)

- Zdravilo Uzpruvo 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 dalo medicinsko osebje, 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.

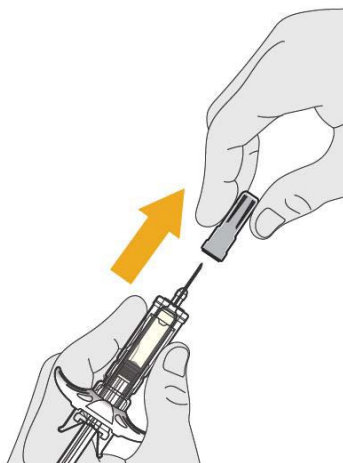
Slika 3

Prpravite 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 Uzpruvo.
- 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 zavrzite. 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.

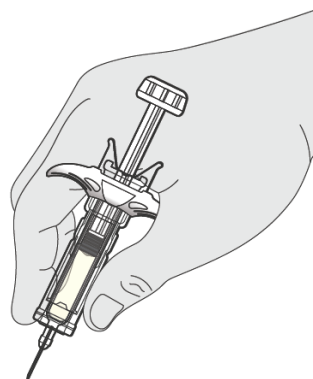


Slika 4

4. Injiciranje odmerka

Zagrabite brizgo:

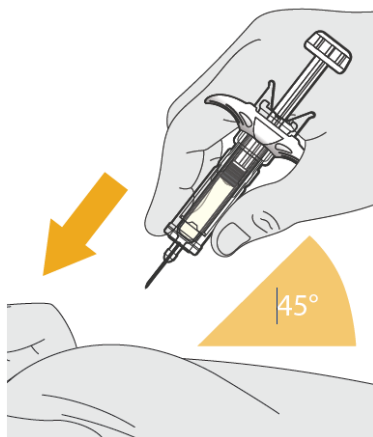
- Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem (glejte Sliko 5).
- Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če vam kam pade, ko pokrovček za iglo ni več nameščen. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Bata ne smete nikoli povleči nazaj.



Slika 5

Stisnite (uščipnite) kožo in zabodite iglo:

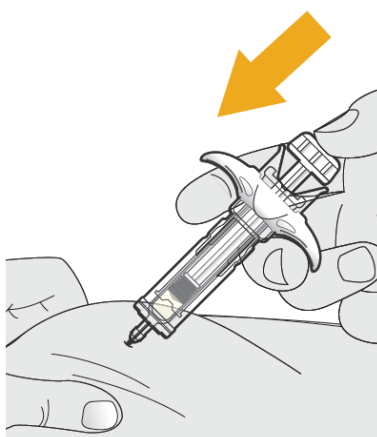
- Z drugo roko nežno stisnite (uščipnite) območje očiščene kože na mestu injiciranja. Kožo čvrsto držite.
- Iglo zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj, s hitrim, kratkim gibom (glejte Sliko 6).



Slika 6

Injicirajte zdravilo:

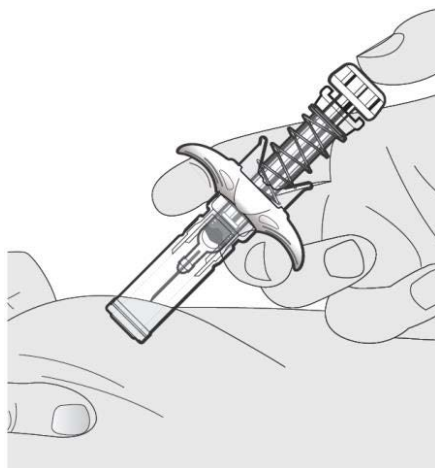
- S palcem pritiskajte na bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna (glejte Sliko 7).



Slika 7

Pustite, da se igla uvleče:

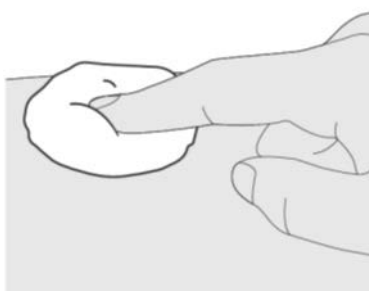
- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo.
- Počasi dvignite palec z glave bata. Bat se bo s prstom pomaknil navzgor in iglo umaknil v ščitnik igle (glejte Sliko 8).



Slika 8

5. Po injiciranju

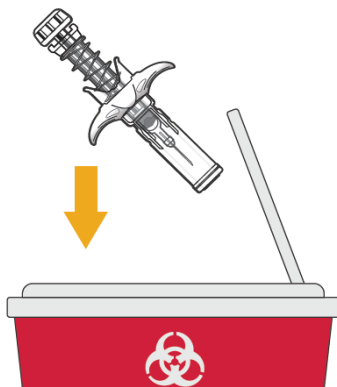
- Po zaključenem injiciranju na mesto injiciranja za nekaj sekund položite koscem vate ali zloženc iz gaze (glejte Sliko 9).
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi rahla krvavitev. To je normalno.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja.
- Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepите samolepilni 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 (odstranjajte) med gospodinjske odpadke (glejte Sliko 10).
- Antiseptični zloženc, koscem vate ali zloženc iz gaze ter embalažo lahko odvržete (odstranite) med gospodinjske odpadke.
- Zaradi svoje varnosti in zdravja ter varnosti drugih brizge nikoli ne uporabite ponovno.



Slika 10