

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 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml vsebuje 0,4 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Crohnova bolezen pri odraslih

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).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Uzpruvo je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 2 leti in več in se niso ustrezno odzvali na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

Ulcerozni kolitis

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

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Uzpruvo koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno za uporabo pod vodstvom

in nadzorom zdravnikov z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem Crohnove bolezni oziroma ulceroznega kolitisa. Zdravilo Uzpruvo koncentrat za raztopino za infundiranje se uporablja samo kot uvaljalni intravenski odmerek.

Odmerjanje

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

Zdravljenje z zdravilom Uzpruvo je treba začeti z enkratnim intravenskim odmerkom glede na telesno maso. Infuzijska raztopina zdravila Uzpruvo 130 mg se pripravi iz števila vial, kot je navedeno v Preglednici 1 (za pripravo glejte poglavje 6.6).

Preglednica 1 Začetni intravenski odmerek zdravila Uzpruvo

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

^a približno 6 mg/kg

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

Starejši

Pri starejših (starih 65 let in več) ni potrebno prilagajati odmerkov (glejte poglavje 4.4).

Ledvična in jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih (starih 2 leti in več)

Bolniki s telesno maso manj kot 40 kg (odmerjanje glede na telesno površino; BSA - body surface area)

Zdravljenje je treba začeti z enkratnim intravenskim odmerkom glede na bolnikovo telesno površino (BSA), glejte preglednico 2. Infuzijska raztopina se pripravi iz volumna infuzijske raztopine, ki ustreza skupnemu številu vial zdravila Uzpruvo 130 mg, kot je navedeno v Preglednici 2.

Preglednica 2 Začetni intravenski odmerek zdravila Uzpruvo

Razpon BSA (m ²) bolnika v času odmerjanja telesna masa < 40 kg	Priporočeni odmerek (mg)	Volumen infuzijske raztopine (ml)	Število 130 mg vial
0,40 do < 0,62	130 mg	26 ml	1 viala
0,62 do < 0,95	200 mg	40 ml	2 viali
0,95 do < 1,25	260 mg	52 ml	2 viali
≥ 1,25	325 mg	65 ml	3 viala

Bolniki s telesno maso najmanj 40 kg (odmerek glede na telesno maso)

Zdravljenje z zdravilom Uzpruvo je treba začeti z enkratnim intravenskim odmerkom glede na telesno maso. Infuzijska raztopina zdravila Uzpruvo 130 mg se pripravi iz števila vial, kot je navedeno v Preglednici 3 (za pripravo glejte poglavje 6.6).

Preglednica 3 Začetni intravenski odmerek zdravila Uzpruvo

Telesna masa bolnika ob odmerjanju	Priporočeni odmerek ^a	Število 130 mg vial
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg	2

> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a približno 6 mg/kg

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

Varnost in učinkovitost zdravila Uzpruvo za zdravljenje Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 2 leti in imajo telesno maso manj kot 10 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Uzpruvo za zdravljenje ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Okužbe

Ustekinumab lahko poveča tveganje za nastanek okužb in vodi do reaktivacije latentnih okužb. V kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriaro 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 psoriazo v obdobju trženja zdravila, so se pojavili kožni malignomi in tudi druge vrste malignomov (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj malignoma je lahko večje pri tistih bolnikih s psoriazo, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

Študij še niso izvedli pri bolnikih, ki imajo 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 (psoralen in obsevanje z UVA svetlobo), je treba spremljati zaradi možnosti pojava kožnega raka (glejte poglavje 4.8).

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

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

Infuzijske reakcije

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

Dihalne

V obdobju po odobritvi ustekinumaba so poročali o primerih alergijskega alveolitisa, eozinofilne pljučnice in neinfekcijske organizirajoče pljučnice. Po enem do treh odmerkih je klinična slika vključevala kašelj, dispnejo in intersticijske infiltrate. Resni izidi so vključevali odpoved dihanja in 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.

Cepjenja

Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z *Bacillus* 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 dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo 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 psoriatičnega artritisa sočasno jemanje metotreksata (MTX) ni vplivalo na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. 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 zdravilo Uzpruvo vpliva na imunoterapijo proti alergiji.

Huda kožna obolenja

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

Lupusne bolezni

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Pomožni snovi z znanim učinkom

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

To zdravilo vsebuje 10,4 mg polisorbata 80 v eni viali, kar je enako 0,4 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom 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 dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

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

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

Dojenje

Omejeni podatki, objavljeni v literaturi, kažejo, da se ustekinumab pri človeku izloča v materino mleko v zelo majhni količini. Ni znano, ali se ustekinumab po zaužitju sistemsko absorbira. Zaradi morebitnih neželenih učinkov ustekinumaba pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha 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 v nadzorovanih obdobjih kliničnih študij pri odraslih sta bila nazofaringitis (s pojavnostjo 6,9 % pri bolnikih z ustekinumabom in 5,4 % pri bolnikih s placebom) in glavobol (s pojavnostjo 7,0 % pri bolnikih z ustekinumabom in 5,2 % pri bolnikih s placebom). Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

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

V Preglednici 4 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri odraslih ter neželenih učinkov, poročenih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti z upoštevanjem

naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4 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, otrdelostjo tkiva, otekanjem in pruritisom), astenija

* Glejte poglavje 4.4 Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

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

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu

15 227 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 17 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 leta za študije Crohnove bolezni in 2,3 leta za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,85 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, pogostnost resnih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (289 resnih okužb na 15 227 bolnikov-let spremljanja). Med poročanimi resnimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

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

Malignomi

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

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

Preobčutljivostne in infuzijske reakcije

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

Pediatrična populacija

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

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

Pediatrični bolniki s Crohnovo boleznijo, stari 2 leti in več

Varnost ustekinumaba so preučevali v eni študiji faze 1 (do 240 tednov) in eni študiji faze 3 (do 52 tednov) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo. V študiji faze 1 so 34 bolnikov spremljali do 240 tednov, v študiji faze 3 pa so 101 bolnika spremljali do 68 tednov.

Na splošno je bil varnostni profil podoben kot v predhodnih študijah pri odraslih s Crohnovo boleznijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Mehanizem delovanja

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

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

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

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

Imunizacija

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

Klinična učinkovitost

Crohnova bolezen

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

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

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

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

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 5). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočen intravenski indukcijski odmerek.

Preglednica 5 Indukcija kliničnega odziva in klinične remisije v študijah UNITI-1 in UNITI-2

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

Odziv (70 točk), 6. teden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a
---------------------------	-------------	---------------------------	-------------	---------------------------

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

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

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

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

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so vzdrževali klinično remisijo in odziv na zdravljenje, statistično značilno večji v skupinah, ki sta prejeli ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 6).

Preglednica 6 Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od indukcijskega odmerka)

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

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

* V skupini, ki je prejela placebo so bili bolniki, ki so dosegli klinični odziv na ustekinumab in so bili randomizirani 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 povečanje indeksa CDAI za $\geq$ 100 točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4 % teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

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

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

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

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

Endoskopija

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

Bolezen s fistulami

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

Ulcerozni kolitis

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo N = 319	Priporočeni odmerek ustekinumaba[‡] N = 322
Klinična remisija*	5 %	16 % ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinični odziv[§]	31 %	62 % ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Zacelitev sluznice[†]	14 %	27 % ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b

Simptomatska remisija [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice [‡]	8 %	21 % ^b

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

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

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

¥ zaviralec TNF α in/ali vedolizumab.

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

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

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

^a $p < 0,001$

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

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

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

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

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

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab a na 8 tednov N = 176	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 172
Klinična remisija**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Ohranjen klinični odziv do 44. tedna [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Zacelitev sluznice [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Ohranjena klinična remisija do 44. tedna [‡]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Klinična remisija brez kortikosteroidov [‡]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Dolgotrajna remisija [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Simptomatska remisija [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d

Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d
--	------	-------------------	-------------------

* po odzivu na intravenski odmerek ustekinumaba.

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

§ Klinični odziv je definiran kot znižanje ocene Mayo od izhodiščne vrednosti za ≥ 30 % in za ≥ 3 točke skupaj z znižanjem podocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za ≥ 1 ali podocena krvavitve iz danke 0 ali 1. zaviralec TNF α in/ali vedolizumab.

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

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

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

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

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

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

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

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

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

e ni statistično značilno

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

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

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

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

Podaljšanje študije

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

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

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

Endoskopska normalizacija

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

Histološka in histološko endoskopska zacelitev sluznice

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

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

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

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

Hospitalizacije in kirurški posegi zaradi ulceroznega kolitisa

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

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

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

Imunogenost

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri 101 pediatričnem bolniku v starosti 2 leti in več in s telesno maso najmanj 10 kg v multicentrični študiji faze 3 (študija UNITI-Jr) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (opredeljeno z indeksom aktivnosti Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih [PCDAI - Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30) v 48 tednih zdravljenja (8 tednov indukcije in 40 tednov vzdrževalnega zdravljenja). V študijo so vključili 2 bolnika v starosti od 2 do 5 let in 18 bolnikov v starosti od 6 do 11 let; 29 bolnikov je imelo telesno maso manj kot 40 kg, kar vključuje 11 bolnikov s telesno maso manj kot 30 kg. Pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, bodisi ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje ali pa niso prenašali predhodnega zdravljenja z biološkim zdravilom ali konvencionalnega zdravljenja Crohnove bolezni. Študija je vključevala odprto indukcijsko zdravljenje z enkratnim intravenskim odmerkom ustekinumaba približno 6 mg/kg (pri bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg) ali 250 mg/m² (pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg, glede na BSA) (glejte poglavje 4.2), ki mu je sledilo randomizirano dvojno slepo subkutano zdravljenje z vzdrževalnim odmerjanjem 90 mg ustekinumaba (pri bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg) ali 60 mg/m² (pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg, glede na BSA) (glejte poglavje 4.2 v SmPC zdravila Uzpruvo raztopina za injiciranje (viala) in Uzpruvo raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi) bodisi na 8 tednov ali na 12 tednov.

Rezultati za oceno učinkovitosti

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila klinična remisija v 8. tednu po indukciji (opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo, je bil 46,5 % (47/101), kar je primerljivo z deležem v študijah faze 3 z ustekinumabom pri odraslih.

Klinični odziv so opazili že po 3 tednih. Delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 8 tednih (klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za > 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk), je bil 84,2 % (85/101).

Od vseh bolnikov (n=101), ki so prejeli intravensko indukcijsko zdravljenje, jih je 97 (96,0%) vstopilo v obdobje vzdrževalnega zdravljenja, med temi pa je bilo 85 bolnikov z odzivom na indukcijo.

V Preglednici 9 so prikazani rezultati analize sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja.

Preglednica 9 Povzetek sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

	90 mg ali 60 mg/m² ustekinumaba na 8 tednov N = 41	90 mg ali 60 mg/m² ustekinumaba na 12 tednov N = 44	Skupno število bolnikov N = 85
Klinična remisija*	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Klinična remisija brez kortikosteroidov [§]	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Klinična remisija pri bolnikih, ki so bili v klinični remisiji v 8. tednu indukcije*	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)

Klinični odziv [†]	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Endoskopski odziv [£]	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

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

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

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

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

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

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

Za vključitev v izbirno podštudijo optimizacije izpostavljenosti (Exposure Optimisation Substudy) so bili primerni bolniki na obeh režimih zdravljenja (z odmerjanjem na 12 tednov ali na 8 tednov), pri katerih ni prišlo do odziva do 8. tedna vzdrževalnega zdravljenja ali je pri njih prišlo do izgube odziva, pri tem pa so imeli nizke koncentracije ustekinumaba (koncentracije ustekinumaba tik pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja v 8 tednih $< 1,4$ $\mu\text{g/ml}$). To je bila najmanj 16-tedenska odprta podštudija z vzdrževalnim režimom subkutanega odmerjanja 90 mg ustekinumaba ali 60 mg/m² (glede na BSA) na 4 tedne. V podštudijo je bilo skupno vključenih 26 bolnikov. Med sodelujočimi bolniki jih je 11 (42,3 %) prešlo z 12-tedenskega na 4-tedensko odmerjanje in 15 (57,7 %) z 8-tedenskega na 4-tedensko odmerjanje. V 16 tednih po spremembi pogostnosti odmerjanja je 95,0 % (19/20) za oceno primernih bolnikov doseglo klinični odziv, 50,0 % (10/20) pa jih je doseglo klinično remisijo.

Varnostni profil induksijskega režima odmerjanja in obeh vzdrževalnih režimov odmerjanja pri pediatrični populaciji bolnikov, starih 2 leti in več, je primerljiv s tistim, ki je ugotovljen pri odrasli populaciji s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.8).

Serumski in fekalni biološki označevalci vnetja

V 44. tednu vzdrževalnega zdravljenja je bila povprečna sprememba koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP) od izhodišča -6,65 mg/l (standardni odklon 18,609 mg/l), povprečna sprememba koncentracije fekalnega kalprotektina od izhodišča pa -716,9 mg/kg (standardni odklon 2597,66 mg/kg).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

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

Linearnost odmerkov

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

Posebne skupine bolnikov

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

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

Regulacija encimov CYP450

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

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

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih 2 leti in več in s telesno maso najmanj 10 kg, so bile koncentracije ustekinumaba v serumu na splošno primerljive s tistimi pri populaciji odraslih bolnikov s Crohnovo boleznijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

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

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj, razen če postopek redčenja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če zdravilo ne bo porabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

Neodprto vialo se lahko shrani pri sobni temperaturi do 30 °C najdlje za enkratno obdobje do 7 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Vialo, ki je bila shranjena pri sobni temperaturi (do 30 °C) se ne sme dati nazaj v hladilnik. Če se je ne porabi v 7 dneh hranjenja pri sobni temperaturi, jo je treba zavreči. Zavreči jo je treba tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viale ne smete stresati. Pred injiciranjem morate raztopino 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, obarvana, motna ali če so v njej vidni delci.

Redčenje

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

1. Za odrasle bolnike in pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 40 kg, odmerek in potrebno število vial zdravila Uzpruvo izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2, Preglednico 1, Preglednico 3) oziroma pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg, odmerek in potrebno število vial zdravila Uzpruvo izračunajte glede na bolnikovo telesno površino (BSA). Ena 26 ml viala zdravila Uzpruvo vsebuje 130 mg ustekinumaba.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvzemite in zavržite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Uzpruvo, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Uzpruvo odvzemite in zavržite 26 ml raztopine natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml).
3. Iz vsake viale izvlecite 26 ml zdravila Uzpruvo in jih dodajte v 250 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen v infuzijski vrečki mora biti 250 ml. Nežno premešajte.
4. Za pediatrične bolnike s Crohnovo boleznijo in telesno maso manj kot 40 kg odmerek temelji na oceni površine telesa, in sicer kot enkratni intravenski (i.v.) odmerek zdravila Uzpruvo. Iz 100 ml infuzijske vrečke odvzemite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Uzpruvo, ki ga boste dodali. Iz vsake viale izvlecite ustrezen volumen zdravila Uzpruvo in ga dodajte v 100 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen v infuzijski vrečki mora biti 100 ml. Nežno premešajte.
5. Pred odmerjanjem preverite izgled razredčene raztopine. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
6. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure. Infundiranje je treba zaključiti v osmih urah po redčenju v infuzijski vrečki.
7. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
8. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/23/1784/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. januar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

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

1. IME ZDRAVILA

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje
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

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

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 , izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml vsebuje 0,04 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki

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

Pediatrična psoriaza s plaki

Zdravilo Uzpruvo je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze 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 pri odraslih

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).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Uzpruvo je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 2 leti in več in ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

Ulcerozni kolitis

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Psoriza 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 5 v poglavju 5.1).

Psoriatični artritis (PsA)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Uzpruvo je 45 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 45 mg 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

Pri starejših (starih 65 let in več) ni potrebno prilagajati odmerkov (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 spodnjih preglednicah (Preglednici 1 in 2). 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	0,75 mg/kg
≥ 60 kg do ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

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

Preglednica 2 Volumen raztopine zdravila Uzpruvo pri pediatričnih bolnikih s psoriazo in telesno maso < 60 kg

Telesna masa ob odmerjanju (kg)	Odmerek (mg)	Volumen raztopine (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32

Telesna masa ob odmerjanju (kg)	Odmerek (mg)	Volumen raztopine (ml)
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

Prvi odmerek zdravila Uzpruvo se daje intravensko. Za intravensko odmerjanje glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Uzpruvo 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 ali ulceroznemu kolitisu pride do prekinitve zdravljenja, je ponovna uvedba zdravljenja s subkutanim odmerjanjem na vsakih 8 tednov varna in učinkovita.

Starejši

Pri starejših (starih 65 let in več) ni potrebno prilagajati odmerkov (glejte poglavje 4.4).

Ledvična in jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih (starih 2 leti in več)

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

Bolniki s telesno maso manj kot 40 kg (odmerjanje glede na telesno površino; BSA - body surface area)

Pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso manj kot 40 kg je priporočeni vzdrževalni odmerek subkutani odmerek, ki se daje glede na bolnikovo telesno površino (BSA), glejte Preglednico 3. Izračunani volumen je treba zaokrožiti na najbližjih 0,1 ml in bolniku odmeriti z 1-mililitrsko merilno brizgo.

Preglednica 3 Injekcijski volumni za pediatrične bolnike s Crohnovo boleznijo in telesno maso manj kot 40 kg

Razpon BSA (m²) bolnika v času odmerjanja telesna masa < 40 kg	Priporočeni odmerek (mg)	Volumen infuzijske raztopine (ml)	Število 45 mg/0,5 mg vial
0,40 do < 0,62	36 mg	0,4 ml	1 viala
0,62 do < 0,95	45 mg	0,5 ml	1 viala*
0,95 do < 1,25	63 mg	0,7 ml	2 viali
≥ 1,25	90 mg	1,0 ml	2 viali

* Za dajanje potrebnega odmerka se lahko namesto 45 mg/0,5 mg vial uporabi napolnjena injekcijska brizga.

Bolniki s telesno maso najmanj 40 kg

Pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg je priporočeno vzdrževalno odmerjanje s subkutanim odmerkom 90 mg.

Pogostnost odmerjanja pri pediatričnih bolnikih (starih 2 leti in več)

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

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

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

Bolnikom, ki so izgubili odziv pri odmerjanju na 12 tednov, lahko koristi zvečanje pogostnosti odmerjanja na vsakih 8 tednov. Bolnikom, ki so pri odmerjanju na 8 tednov izgubili odziv in imajo nizke najnižje koncentracije ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem (< 1,4 µg/ml izmerjeno z validirano testno metodo ECLIA ali ELISA ali primerljivo metodo), lahko koristi skrajšanje odmernega intervala z 8 tednov na odmerjanje na 4 tedne (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Bodisi 12 ali 16 tednov po prehodu na odmerjanje na 4 tedne je treba ponovno izmeriti najnižjo koncentracijo ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem. Če je ta vrednost > 7,2 µg/ml in je bolnik dosegel odziv, je mogoče odmerni interval spet podaljšati na odmerjanje na 8 tednov.

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

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

Varnost in učinkovitost zdravila Uzpruvo za zdravljenje Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 2 leti in imajo telesno maso manj kot 10 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Uzpruvo za zdravljenje ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

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

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

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z reaktivacijo tuberkuloze, drugimi oportunističnimi bakterijskimi okužbami (vključno z atipično mikobakterijsko okužbo, listerijskim meningitisom, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunističnimi glivičnimi okužbami, oportunističnimi virusnimi okužbami (vključno z encefalitisom, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitskimi okužbami (vključno z očesno toksoplazmozo).

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 psoriazo v obdobju trženja zdravila, so se pojavili kožni malignomi in tudi druge vrste malignomov (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj malignoma je lahko večje pri tistih bolnikih s psoriazo, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

Študij še niso izvedli pri bolnikih, ki imajo 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 (psoralen in obsevanje z UVA svetlobo), je treba spremljati zaradi možnosti pojava kožnega raka (glejte poglavje 4.8).

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

Pri uporabi v obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, ki so se v nekaterih primerih pojavile več dni po aplikaciji zdravila. Prišlo je do pojava anafilaksije in angioedema. Če se pri bolniku pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna preobčutljivostna reakcija, je treba uvesti ustrezno zdravljenje ter prekiniti zdravljenje z zdravilom 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 dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo 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 psoriatičnega artritisa sočasno jemanje metotreksata (MTX) ni vplivalo na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. 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 zdravilo Uzpruvo vpliva na imunoterapijo proti alergiji.

Huda kožna obolenja

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

Lupusne bolezni

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

Posebne skupine bolnikov

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 starejših potrebna previdnost.

Pomožna snov z znanim učinkom

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje

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

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Uzpruvo 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom 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 dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

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

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

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

Dojenje

Omejeni podatki, objavljeni v literaturi, kažejo, da se ustekinumab pri človeku izloča v materino mleko v zelo majhni količini. Ni znano, ali se ustekinumab po zaužitju sistemsko absorbira. Zaradi morebitnih neželenih učinkov ustekinumaba pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha dojiti ali naj se raje preneha zdraviti z zdravilom 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 v nadzorovanih obdobjih kliničnih študij pri odraslih sta bila nazofaringitis (s pojavnostjo 6,9 % pri bolnikih z ustekinumabom in 5,4 % pri bolnikih s placebom) in glavobol (s pojavnostjo 7,0 % pri bolnikih z ustekinumabom in 5,2 % pri bolnikih s placebom). Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Spodaj navedeni podatki o varnosti temeljijo na izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriazo in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom, ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni ustekinumabu najmanj 6 mesecev

(4577 bolnikov) ali najmanj 1 leto (3648 bolnikov). 2194 bolnikov s psoriazno, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazno ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

V Preglednici 4 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriarze, 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 4 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 psoriarza, 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, artralgijska 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, odtelostjo 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 psoriazno, psoriatičnim artritismom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile pogostnosti okužb in resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju

teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Resne okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 resnih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 resnih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

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

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

Malignomi

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

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

Preobčutljivostne reakcije

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

Pediatrična populacija

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

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

Pediatrični bolniki s Crohnovo boleznijo, stari 2 leti in več

Varnost ustekinumaba so preučevali v eni študiji faze 1 (do 240 tednov) in eni študiji faze 3 (do

52 tednov) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohново boleznijo. V študiji faze 1 so 34 bolnikov spremljali do 240 tednov, v študiji faze 3 pa so 101 bolnika spremljali do 68 tednov. Na splošno je bil varnostni profil podoben kot v predhodnih študijah pri odraslih s Crohново boleznijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Mehanizem delovanja

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

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

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

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

Imunizacija

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

Klinična učinkovitost

Psoriza s plaki (odrasli bolniki)

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

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

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

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

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

preiskovancev v 2. študiji psoriaze je imela psoriatični artritis (Psoriatic Arthritis-PsA). Značilnosti bolezni so bile podobne tudi v 3. študiji psoriaze.

Primarni končni rezultat v teh študijah je bil delež bolnikov, ki so od začetka študije do 12. tedna dosegli odziv PASI 75 (glejte Preglednici 5 in 6).

Preglednica 5 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 6 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 7 spodaj.

Preglednica 7 Število bolnikov, ki so v 1. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT I) in v 2. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT II) po 24 tednih dosegli klinični odziv

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

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

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

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

Odzivi v skupinah bolnikov, ki so prejemale ustekinumab so bili podobni odzivu pri bolnikih, ki so/niso prejemali MTX sočasno in so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Bolniki, ki so že bili zdravljeni z zaviralci TNF α in so prejemali ustekinumab so po 24 tednih zdravljenja dosegli večji odziv v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 prejemali 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 prejemali 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 prejemali 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.

Crohnova bolezen

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

V študijah indukcije UNITI-1 in UNITI-2 so vključili 1409 bolnikov (UNITI-1 $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$). Primarni cilj obeh študij indukcije je bil delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 6 tednih (klinični odziv je definiran kot zmanjšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk). V obeh študijah so podatke o učinkovitosti zbirali in analizirali do 8. tedna. Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev, aminosalicilatov in antibiotikov in 75 % bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. V obeh študijah so bili bolniki

randomizirani in so v tednu 0 prejeli enkratni intravenski odmerek približno 6 mg/kg ustekinumaba glede na telesno maso (glejte poglavje 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Uzpruvo 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje), fiksni odmerek 130 mg ustekinumaba ali placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

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

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

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

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

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

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

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

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

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

Endoskopija

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

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

Bolezen s fistulami

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

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

Ulcerozni kolitis

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

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

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

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

V študiji UNIFI-I je bil v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov po 8 tednih v klinični remisiji v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 10). Že po 2 tednih, torej pri prvem rednem študijskem obisku, in nato pri vseh obiskih je bil delež bolnikov, ki niso imeli krvavitev iz danke ali so dosegli normalno frekvenco odvajanja blata,

večji v skupini z ustekinumabom kot v skupini bolnikov s placebom. Glede parcialne ocene Mayo in simptomatske remisije so statistično značilne razlike med skupino, ki je prejela ustekinumab in skupino, ki je prejela placebo, opazili že po 2 tednih.

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

Preglednica 10 Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študij UNIFI-I (po 8 tednih)

	Placebo N = 319	Priporočeni odmerek ustekinumaba[‡] N = 322
Klinična remisija*	5 %	16 % ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinični odziv [§]	31 %	62 % ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Zacelitev sluznice [†]	14 %	27 % ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitve sluznice [‡]	8 %	21 % ^b

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

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

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

¥ zaviralec TNF α in/ali vedolizumab

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

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

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

^a $p < 0,001$

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

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

V študiji UNIFI-M so ocenjevali 523 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po enkratnem intravenskem odmerjanju ustekinumaba v študiji UNIFI-I. Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte

poglavje 4.2 v SmPC zdravila Uzpruvo raztopina za injiciranje (viala) in Uzpruvo raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji, v obeh skupinah, ki sta prejemale ustekinumab statistično značilno večji kot v skupini, ki je prejemale placebo (glejte Preglednico 11).

Preglednica 11 Povzetek glavnih kazalcev učinkovitosti v študij UNIFI-M (po 44 tednih; 52 tednov po začetnem indukcijskem odmerku)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 176	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 172
Klinična remisija**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Ohranjen klinični odziv do 44. tedna [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem, ne pa neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z biološkim zdravilom [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^a	56 % (39/70) ^b
pri bolnikih z neuspešnim zdravljenjem z zaviralcem TNF in vedolizumabom	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Zacelitev sluznice [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Ohranjena klinična remisija do 44. tedna [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Klinična remisija brez kortikosteroidov [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Dolgotrajna remisija [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Simptomatska remisija [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinacija simptomatske remisije in zacelitev sluznice [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* po odzivu na intravenski odmerek ustekinumaba

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

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

¥ zaviralec TNF α in/ali vedolizumab

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

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

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

^e ni statistično značilno

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

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

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

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

Podaljšanje študije

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

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

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

Endoskopska normalizacija

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

Histološka in histološko endoskopska zacelitev sluznice

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

Kombiniran cilj opazovanja histološko endoskopske zacelitve sluznice, ki je bil definiran kot bolniki, pri katerih je prišlo tako do zacelitve sluznice kot histološke zacelitve, so ocenjevali v 8. tednu študije UNIFI-I in v 44. tednu študije UNIFI-M. Pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab v priporočenem

odmerku, se je v 8. tednu pokazalo statistično značilno večje izboljšanje glede cilja opazovanja histološko endoskopske zacelitve sluznice v skupini z ustekinumabom (18 %) v primerjavi s skupino s placebom (9 %). V 44. tednu so vzdrževanje tega učinka opazili kot ohranjanje histološko endoskopske zacelitve pri statistično značilno več bolnikih iz skupine z ustekinumabom vsakih 12 tednov (39 %) in iz skupine z ustekinumabom vsakih 8 tednov (46 %) v primerjavi s skupino s placebom (24 %).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

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

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

Hospitalizacije in kirurški posegi zaradi ulceroznega kolitisa

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

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

Imunogenost

Med zdravljenjem z ustekinumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ustekinumabu, ki so večinoma nevtralizirajoča. Nastanek protiteles proti ustekinumabu je povezan tako s povečanim očistkom kot tudi z zmanjšano učinkovitostjo ustekinumaba, razen pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, kjer manjšane učinkovitosti niso opazili. Prav tako niso opazili očitne povezave med nastankom protiteles proti ustekinumabu in pojavom reakcij na mestu injiciranja.

Pediatrični bolniki s psoriazo s plaki

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

Mladostniki (stari od 12 do 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 psoriazo s plaki, starih od 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 zdravilo

prejemali s subkutano injekcijo v tednu 0 in 4 ter nato vsakih 12 tednov. V 12. tednu so bolniki, ki so prejemali placebo, prešli na zdravljenje z ustekinumabom.

Bolniki, ki so imeli ocene PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 in prizadete najmanj 10 % površine telesa 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 opazovanja je bil delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli oceno PGA čista koža (0) ali minimalna prizadetost (1). Sekundarni cilji opazovanja so vključevali odzive 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 skupne ocene na pediatrični lestvici kakovosti življenja (PedsQL - Paediatric Quality of Life Inventory) v 12. tednu. V 12. tednu so pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, ugotovili večje izboljšanje psoriaze in z zdravjem povezane kakovosti življenja kot pri preiskovancih, ki so prejemali placebo (Preglednica 12).

Po prvem prejemu študijskega zdravila so pri vseh bolnikih spremljali učinkovitost zdravljenja do 52. tedna. Pri deležu bolnikov z oceno PGA čista koža (0) ali minimalna prizadetost (1) in deležu bolnikov, ki dosežejo odziv PASI 75, je v prvem obisku po začetku zdravljenja (4. teden) prišlo do razlike med skupino, ki je prejela ustekinumab, in skupino, ki je prejela placebo, pri čemer je bila ta razlika največja v 12. tednu. Izboljšanje ocen PGA, PASI, CDLQI in PedsQL se je ohranilo do 52. tedna (Preglednica 12).

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

Študija pediatrične psoriaze (CADMUS) (starost 12-17 let)			
	12. teden		52. teden
	placebo	priporočeni odmerek ustekinumaba	priporočeni odmerek ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizirani bolniki	37	36	35
Ocena PGA			
ocena PGA čista koža (0) ali minimalna prizadetost (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
ocena PGA čista koža (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
Ocena PASI			
bolniki z odzivom PASI 75	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
bolniki z odzivom PASI 90	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
bolniki z odzivom PASI 100	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) ^a	13 (37,1 %)
Ocena CDLQI			
ocena CDLQI 0 ali 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)
Ocena 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 Ocena CDLQI: CDLQI je dermatološki vprašalnik za oceno učinka težav s kožo na z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatrični populaciji. Oceni CDLQI 0 ali 1 pomenita, da ni vpliva na otrokovo kakovost življenja.

^c $p = 0,002$

^d Ocena PedsQL: Vprašalnik PedsQL je splošno merilo za z zdravjem povezano kakovost življenja pri otrocih in mladostnikih.

^e $p = 0,028$

Do 12. tedna zdravljenja, nadzorovanega s placebom, je bila učinkovitost glede primarnega cilja opazovanja pri skupini, ki je prejela priporočeni odmerek, in pri skupini, ki je prejela polovico priporočenega odmerka, v splošnem primerljiva (69,4 % oziroma 67,6 %), vpliv velikosti odmerka na

odziv pa je bil opazen pri strožjih kriterijih učinkovitosti (kot sta PGA čista koža (0) in 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 rahlo zmanjšanje učinkovitosti. Varnostna profila priporočenega odmerka in polovice priporočenega odmerka sta bila primerljiva.

Otroci (stari od 6 do 11 let)

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

Bolniki, ki so imeli ocene PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 in prizadete najmanj 10 % površine telesa 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 opazovanja je bil delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli oceno PGA čista koža (0) ali minimalna prizadetost (1). Sekundarni cilji opazovanja so vključevali odzive 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 bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, ugotovili klinično pomembno izboljšanje psoriaze in z zdravjem povezane kakovosti življenja (Preglednica 13).

Po prvem prejemu študijskega zdravila so pri vseh bolnikih spremljali učinkovitost zdravljenja do 52. tedna. Delež bolnikov z oceno PGA čista koža (0) ali minimalna prizadetost (1) v 12. tednu je bil 77,3 %. Učinkovitost (opredeljeno 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 ocen PGA, PASI in CDLQI se je ohranilo do 52. tedna (Preglednica 13).

Preglednica 13 Povzetek primarnih in sekundarnih ciljev opazovanja v 12. in 52. tednu

Študija pediatrične psoriaze (CADMUS Jr.) (starost 6-11 let)		
	12. teden	52. teden
	priporočeni odmerk ustekinumaba	priporočeni odmerk ustekinumaba
	N (%)	N (%)
Vključeni bolniki	44	41
Ocena PGA		
ocena PGA čista koža (0) ali minimalna prizadetost (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
ocena PGA čista koža (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
Ocena PASI		
bolniki z odzivom PASI 75	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
bolniki z odzivom PASI 90	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
bolniki z odzivom PASI 100	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
Ocena CDLQI^a		
bolniki z oceno CDLQI > 1 ob izhodišču	(N=39)	(N=36)
ocena CDLQI 0 ali 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri 101 pediatričnem bolniku v starosti 2 leti in več in s telesno maso najmanj 10 kg v multicentrični študiji faze 3 (študija UNITI-Jr) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (opredeljeno z indeksom aktivnosti

Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih [PCDAI - Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30) v 48 tednih zdravljenja (8 tednov indukcije in 40 tednov vzdrževalnega zdravljenja). V študijo so vključili 2 bolnika v starosti od 2 do 5 let in 18 bolnikov v starosti od 6 do 11 let; 29 bolnikov je imelo telesno maso manj kot 40 kg, kar vključuje 11 bolnikov s telesno maso manj kot 30 kg. Pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, bodisi ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje ali pa niso prenašali predhodnega zdravljenja z biološkim zdravilom ali konvencionalnega zdravljenja Crohnove bolezni. Študija je vključevala odprto indukcijsko zdravljenje z enkratnim intravenskim odmerkom ustekinumaba približno 6 mg/kg (pri bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg) ali 250 mg/m² (pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg, glede na oceno površine telesa) (glejte poglavje 4.2), ki mu je sledilo randomizirano dvojno slepo subkutano zdravljenje z vzdrževalnim odmerjanjem 90 mg ustekinumaba (pri bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg) ali 60 mg/m² (pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg, glede na oceno površine telesa) (glejte poglavje 4.2 v SmPC zdravila Uzpruvo raztopina za injiciranje (viala) in Uzpruvo raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi) bodisi na 8 tednov ali na 12 tednov.

Rezultati za oceno učinkovitosti

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila klinična remisija v 8. tednu po indukciji (opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo, je bil 46,5 % (47/101), kar je primerljivo s tovrstnim deležem v študijah faze 3 z ustekinumabom pri odraslih.

Klinični odziv so opazili že po 3 tednih. Delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 8 tednih (klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za > 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk), je bil 84,2 % (85/101).

Od vseh bolnikov (n=101), ki so prejeli intravensko indukcijsko zdravljenje, jih je 97 (96,0 %) vstopilo v obdobje vzdrževalnega zdravljenja, med temi pa je bilo 85 bolnikov z odzivom na indukcijo.

V Preglednici 14 so prikazani rezultati analize sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja.

Preglednica 14 Povzetek sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

	90 mg ali 60 mg/m² ustekinumaba na 8 tednov N = 41	90 mg ali 60 mg/m² ustekinumaba na 12 tednov N = 44	Skupno število bolnikov N = 85
Klinična remisija*	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Klinična remisija brez kortikosteroidov [§]	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Klinična remisija pri bolnikih, ki so bili v klinični remisiji v 8. tednu*	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Klinični odziv [†]	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Endoskopski odziv [£]	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

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

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

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

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

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

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

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

Za vključitev v izbirno podštudijo optimizacije izpostavljenosti (Exposure Optimisation Substudy) so bili primerni bolniki na obeh režimih zdravljenja (z odmerjanjem na 12 tednov ali na 8 tednov), pri katerih ni prišlo do odziva do 8. tedna vzdrževalnega zdravljenja ali je pri njih prišlo do izgube odziva, pri tem pa so imeli nizke koncentracije ustekinumaba (najnižje koncentracije ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja v 8 tednih $< 1,4 \mu\text{g/ml}$). To je bila najmanj 16-tedenska odprta podštudija z vzdrževalnim režimom subkutanega odmerjanja 90 mg ustekinumaba ali 60 mg/m^2 (glede na oceno površine telesa) na 4 tedne. V podštudijo je bilo skupno vključenih 26 bolnikov. Med sodelujočimi bolniki jih je 11 (42,3 %) prešlo z 12-tedenskega na 4-tedensko odmerjanje in 15 (57,7 %) iz 8-tedenskega na 4-tedensko odmerjanje. V 16 tednih po spremembi pogostnosti odmerjanja je 95,0 % (19/20) za oceno primernih bolnikov doseglo klinični odziv, 50,0 % (10/20) pa jih je doseglo klinično remisijo.

Varnostni profil indukcijskega režima odmerjanja in obeh vzdrževalnih režimov odmerjanja pri pediatrični populaciji bolnikov, starih 2 leti in več, s telesno maso najmanj 40 kg, je primerljiv s tistim, ki je ugotovljen pri odrasli populaciji s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4,8).

Serumski in fekalni biološki označevalci vnetja

V 44. tednu vzdrževalnega zdravljenja je bila povprečna sprememba koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP) od izhodišča $-6,65 \text{ mg/l}$ (standardni odklon $18,609 \text{ mg/l}$), povprečna sprememba koncentracije fekalnega kalprotektina pa $716,9 \text{ mg/kg}$ (standardni odklon $2597,66 \text{ mg/kg}$).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriazijo, 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 psoriazijo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriazije in psoriatičnega artritisa. V analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazijo 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 psoriazijo 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 psoriazijo, dosežene do 28. tedna. Mediana vrednost najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se je gibala od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) in od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Pri subkutani uporabi ustekinumaba na 12 tednov ni bilo opaznega povečevanja njegove serumske koncentracije s časom.

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

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

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

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile glede na podatke na osnovi opazovanj in rezultate analize populacijske farmakokinetike sčasoma koncentracije ustekinumaba v

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

Posebne populacije

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

Farmakokinetika ustekinumaba je bila pri bolnikih s psoriazo in ulceroznim kolitisom azijskega in ne azijskega porekla na splošno primerljiva.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so na variabilnost očistka ustekinumaba vplivali telesna masa, koncentracija serumskih albuminov, spol in status protiteles proti ustekinumabu, pri čemer je bila telesna masa glavna sospremenljivka, ki je vplivala na volumen porazdelitve. Dodatno so pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na očistek ustekinumaba vplivali C reaktivni protein, status neuspešnosti zdravljenja z zaviralci TNF in rasa (pripadniki azijskega v primerjavi s pripadniki ne-azijskega porekla). Vpliv teh sospremenljivk je bil znotraj $\pm 20\%$ 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.

Regulacija encimov CYP450

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

Odrpno študijo medsebojnega delovanja zdravil faze 1 (študijo CNTO1275CRD1003) so izvedli za oceno učinka ustekinumaba na aktivnost encimov citokroma P450 po indukcijskem in vzdrževalnem odmerjanju pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo (n=18). Pri sočasni uporabi z ustekinumabom v odobrenem priporočenem odmerku pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.5) niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti kofeinu (substratu CYP1A2), varfarinu (substratu CYP2C9), omeprazolu (substratu CYP2C19), dekstrometorfanu (substratu CYP2D6) ali midazolamu (substratu CYP3A).

Pediatrična populacija

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

Serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih 2 leti in več in s telesno maso najmanj 10 kg, so bile primerljive s tistimi pri populaciji odraslih bolnikov s Crohnovo boleznijo.

Bolnikom, ki so izgubili odziv in so imeli nizko koncentracijo ustekinumaba, so odmerjanje prilagodili na vzdrževalno zdravljenje z odmerjanjem na 4 tedne. Po povečanju odmerjanja se jim je koncentracija ustekinumaba v serumu zvišala na vrednosti v okviru koncentracij, ki jih dosegajo odrasli pri prejetju odobrenega priporočenega odmerka na 8 tednov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Uzpravo 45 mg raztopina z injiciranje

18 mesecev

Uzpravo 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 leta

Uzpravo 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 leta

Posamezne napolnjene injekcijske brizge se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 30 °C največ 30 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ko jo vzamete iz hladilnika, na škatlo

zapišite datum zavrženja. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, označenega na škatli. Napolnjene injekcijske brizge, ki je bila shranjena pri sobni temperaturi (do 30 °C) se ne smete dati nazaj v hladilnik. Če se je ne porabi v 30 dneh hranjenja pri sobni temperaturi, jo je treba zavreči. Zavreči jo je treba tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje

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

Pakiranje: 1 viala

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 batnim zamaškom (bromobutilna guma), batom in trdim ščitnikom za iglo.

Pakiranje: 1 napolnjena injekcijska brizga

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 batnim zamaškom (bromobutilna guma), batom in trdim ščitnikom za iglo.

Pakiranje: 1 ali 2 napolnjeni injekcijski brizgi.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viale ali napolnjene injekcijske brizge ne smete stresati. Pred subkutanim injiciranjem morate raztopino 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, obarvana, motna ali če so v njej vidni delci. Pred dajanjem zdravila Uzpruvo je treba počakati, da doseže sobno temperaturo (približno pol ure). Podrobnejša navodila so navedena v navodilu za uporabo.

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

Injekcijske brizge, igle in viale ne smete ponovno uporabiti. Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje
EU/1/23/1784/003

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 [1 napolnjena injekcijska brizga]
EU/1/23/1784/002 [2 napolnjeni injekcijski brizgi]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. januar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

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

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

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

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Uzpravo 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/23/1784/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

NALEPKA VIALE (130 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Uzpruvo 130 mg sterilni koncentrat
ustekinumab

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba po redčenju
Ne stresajte.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

130 mg/26 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA VIALE (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/23/1784/003

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 KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

NALEPKA VIALE (45 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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**ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (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, 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 KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)

1. IME ZDRAVILA

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

45 mg/0,5 ml

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

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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**ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (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, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

90 mg/1 ml

1 napolnjena injekcijska brizga

2 napolnjeni injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.

za subkutano uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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/1/23/1784/004 [1 napolnjena injekcijska brizga]

EU/1/23/1784/002 [2 napolnjeni injekcijski brizgi]

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 KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSE BRIZGE (90 mg)

1. IME ZDRAVILA

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 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ustekinumab

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

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

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Uzpruvo in za kaj 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.

Za kaj se uporablja zdravilo Uzpruvo

Zdravilo Uzpruvo se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni - pri odraslih in otrocih, ki so stari 2 leti in več
- zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa - pri odraslih

Crohnova bolezen

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

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen prebavil. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom 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 uporabo 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** ali če imate nenormalne odprtine na koži (fistule).
- **če so se pojavile nove lezije ali je prišlo do sprememb obstoječih lezij** na področjih kože, kjer ste imeli psoriaro, ali na zdravi koži.
- **če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa** – kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi te terapije 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 psoriaro, ki so prejeli ustekinumab, opazili pojave srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje. Če opazite bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Uzpruvo ni priporočljivo za otroke s Crohnovo boleznijo, ki so stari manj kot 2 leti, ali za otroke z ulceroznim kolitisom, mlajše od 18 let, ker ga pri teh starostnih skupinah še 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 prejemali 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 prejemali zdravilo Uzpruvo, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Uzpruvo vsebuje natrij in polisorbata 80

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

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

3. Kako vam bodo injicirali zdravilo Uzpruvo

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

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

Koliko zdravila Uzpruvo uporabimo

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

Odrasli, stari 18 let in več

Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis

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

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

- Po začetnem intravenskem odmerku boste naslednji, 90 mg odmerek zdravila Uzpruvo prejeli v obliki podkožne injekcije ('subkutano') 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo manj kot 40 kg

Crohnova bolezen

- Zdravnik bo določil priporočeni intravenski infuzijski odmerek glede na oceno površine vašega telesa (BSA – body surface area).
- Po začetnem odmerku bo zdravnik določil naslednji odmerek glede na oceno površine telesa. Ta odmerek zdravila Uzpruvo boste prejeli 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov, in sicer v obliki podkožne injekcije ('subkutano').

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

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

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

- Po začetnem intravenskem odmerku boste naslednji, 90 mg odmerek zdravila Uzpruvo prejeli v obliki podkožne injekcije ('subkutano') 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Kako se daje zdravilo Uzpruvo

- Prvi odmerek zdravila Uzpruvo za zdravljenje Crohnove bolezni ali ulceroznega kolitisa vam bo dal zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Uzpruvo

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Uzpruvo

Ni nevarno, če prenehate z uporabo 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 (pojavi 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

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

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

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavi 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 pasovec (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, pasovec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate katerokoli vrsto okužbe, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Uzpruvo ne smete uporabljati, dokler okužba ne mine. Zdravniku morate povedati tudi, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

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

5. Shranjevanje zdravila Uzpruvo

- Zdravilo Uzpruvo 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje boste prejeli v bolnišnici ali kliniki in vam ga ne bo treba shranjevati ali z njim rokovati.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko neodprto vialo zdravila Uzpruvo shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30 °C, za največ enkratno obdobje do 7 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite

pred svetlobo. Vialo, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30 °C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če vialo ne uporabite v 7 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.

- Vialo ne smete stresati. Daljše močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- če 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.
- če viala ni bila neprodušno zaprta.

Zdravilo Uzpruvo je namenjeno enkratni uporabi. Razredčeno raztopino za infundiranje ali neuporabljeno zdravilo, ki ostane v viali ali brizgi, je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Uzpruvo

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

Izgled zdravila Uzpruvo in vsebina pakiranja

Zdravilo Uzpruvo je bister, brezbarven do svetlo rumen koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat), praktično brez vidnih delcev. Pakiran je v kartonsko škatlo s 30 ml stekleno vialo z 1 odmerkom. Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml koncentrata za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

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

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd

Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.

Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

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

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost:

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

Navodila za redčenje

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

1. Za odrasle in pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 40 kg, odmerek in potrebno število vial zdravila Uzpruvo izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2, Preglednica 1, Preglednica 3) oziroma pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg in potrebno število vial zdravila Uzpruvo izračunajte glede na bolnikovo površino telesa (BSA) (glejte poglavje 4.2, Preglednica 2). Ena 26 ml viala zdravila Uzpruvo vsebuje 130 mg ustekinumaba.
2. Iz 250 ml infuzijske vrečke odvzemite in zavržite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Uzpruvo, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Uzpruvo odvzemite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml).
3. Iz vsake viala izvlecite 26 ml zdravila Uzpruvo in jih dodajte v infuzijsko vrečko. Končni volumen v infuzijski vrečki mora biti 250 ml. Nežno premešajte.
4. Za pediatrične bolnike s Crohnovo boleznijo in telesno maso manj kot 40 kg odmerek temelji na bolnikovi telesni površini, in sicer kot enkratni intravenski (i.v.) odmerek zdravila Uzpruvo. Iz 100 ml infuzijske vrečke odvzemite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Uzpruvo, ki ga boste dodali. Iz vsake viala izvlecite ustrezen volumen zdravila Uzpruvo in ga dodajte v 100 ml infuzijsko vrečko. Končni volumen v infuzijski vrečki mora biti 100 ml. Nežno premešajte.
5. Pred odmerjanjem preverite izgled razredčene raztopine. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
6. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure. Infundiranje je treba zaključiti v osmih urah po redčenju v infuzijski vrečki.
7. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
8. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Shranjevanje

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

Navodilo za uporabo

Uzpruvo 45 mg raztopina za injiciranje ustekinumab

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

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

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo 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 za kaj 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.

Za kaj 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
- zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih, ki so stari 2 leti in več
- zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis 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 psoriaze 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.

Ulcerozni kolitis

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

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Uzpruvo lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med uporabo 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 **pojavele nove lezije ali je prišlo do sprememb obstoječih lezij** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa – kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi te terapije 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 opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriazom, ki so prejeli ustekinumab, opazili 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 otroke s psoriazom, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki so stari manj kot 2 leti, ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo 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 dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušnja z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Uzpruvo bolje izogibati.
- 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.
- Ustekinumab 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 dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa uporabljali zdravilo Uzpruvo - ne smete dojiti in hkrati uporabljati zdravila Uzpruvo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Uzpruvo vsebuje polisorbata 80

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

3. Kako uporabljati zdravilo 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 uporabljali.

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 ali ulcerozni kolitis

- Med zdravljenjem vam bo zdravnik dal prvi odmerek zdravila Uzpruvo, približno 6 mg/kg, v obliki kapljичne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Uzpruvo čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji prejmejo 90 mg zdravila 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, je priporočeni odmerek zdravila Uzpruvo 0,75 mg na kg telesne mase.
- 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.

Otroci, ki tehtajo manj kot 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem bo zdravnik določil priporočeni intravenski infuzijski odmerek glede na oceno površine vašega telesa (BSA – body surface area). Ta odmerek vam bo dal zdravnik v obliki kapljичne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku bo zdravnik določil naslednji odmerek glede na oceno površine telesa. Ta odmerek zdravila Uzpruvo boste prejeli 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov, in sicer v obliki podkožne injekcije ('subkutano').

- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji zdravilo Uzpruvo prejmejo vsakih 8 tednov ali pa vsake 4 tedne. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Uzpruvo, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Uzpruvo čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Uzpruvo prejmejo vsakih 8 tednov ali pa vsake 4 tedne. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

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 'Navodila za injiciranje zdravila' na koncu tega navodila.

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

Če ste uporabili večji odmerek zdravila 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 uporabo 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') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasovec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo 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, pasovec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate katerokoli vrsto okužbe, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Uzpruvo ne smete uporabljati, dokler okužba ne mine. Zdravniku morate povedati tudi, če imate kakršno koli vrenino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

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

Drugi neželeni učinki

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

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

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

- okužbe zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('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 zvišana telesna temperatura (pustularna psoriza)
- luščenje kože
- akne

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

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

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

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (rdeč, dvignjen, luščeč izpuščaj na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepah)

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.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo ne stresajte, saj daljše močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- če 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 viali, je treba zavreči. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Uzpruvo

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

Izgled zdravila 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 2 ml stekleno vialo z 1 odmerkom. Ena viala vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

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 52617777

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

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

Navodila za injiciranje zdravila

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

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

1. Preverite število vial in si vse pripravite:

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

Preglejte vialo (viali) in se prepričajte:

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

Otroci, ki imajo psorazio s plaki in tehtajo manj kot 60 kg, potrebujejo odmerek, ki je manjši od 45 mg, otroci, ki imajo Crohnovo bolezen in tehtajo manj kot 40 kg, pa potrebujejo odmerek, ki je manjši od 90 mg. Preverite, da imate eno ali več brizg ustrezne velikosti, s katerimi boste iz ene ali več vial izvlekli potrebno količino (volumen) zdravila za odmerjanje. Če ne veste, koliko zdravila je treba izvleči iz ene ali več vial ali kakšno velikost brizg potrebujete, se za dodatna navodila obrnite na medicinsko ali negovalno osebje.

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

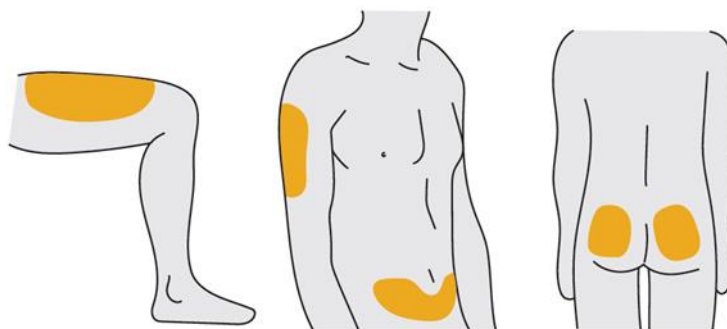


Slika 1

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

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



*Priporočena mesta za injiciranje so označena z rumeno.

Slika 2

Pripravite mesto injiciranja

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

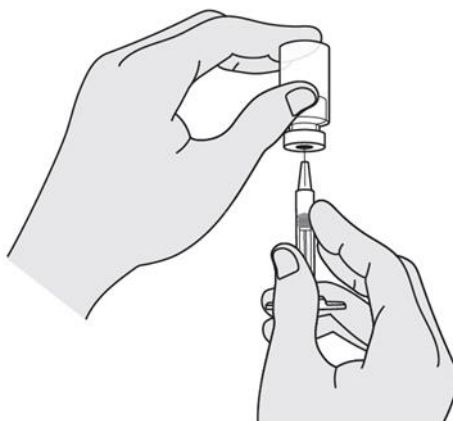
3. Pripravite odmerke:

- Snemite pokrovček z vialo (glejte Sliko 3).



Slika 3

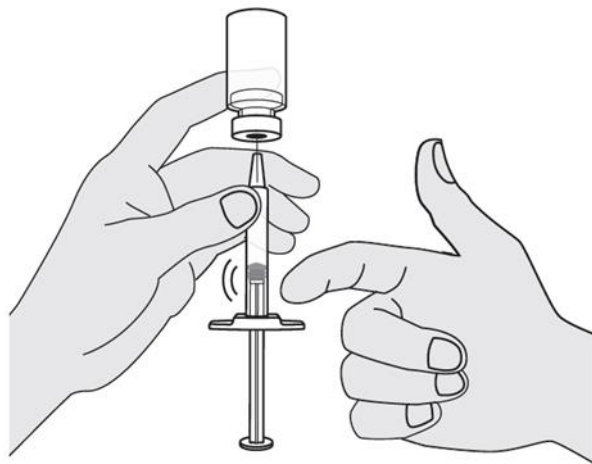
- Zamaška ne odstranite.
- Očistite zamašek z antiseptičnim zložencem.
- Vialo položite na ravno površino.
- Vzemite brizgo in snemite pokrovček z igle.
- Pri tem se ne smete dotakniti igle in tudi igla se ne sme ničesar dotakniti.
- Iglo potisnite skozi gumijasti zamašek.
- Vialo in brizgo obrnite tako,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



Slika 4

- Izvlecite iglo iz vial.

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



Slika 5

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

4. Injicirajte si odmerek zdravila:

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

5. Po injiciranju:

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

6. Odstranjevanje:

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

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

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo 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 za kaj 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.

Za kaj 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
- zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih, ki so stari 2 leti in več
- zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis 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 psoriaze 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.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen prebavil. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom 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 uporabo 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 **pojavele nove lezije ali je prišlo do sprememb obstoječih lezij** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa – kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi te terapije 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 opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriazom, ki so prejeli ustekinumab, opazili 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 otroke s psoriazom, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki so stari manj kot 2 leti, ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri tej starostni skupini 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 dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušnje z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Uzpruvo bolje izogibati.
- 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.
- Ustekinumab 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 dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa uporabljali zdravilo Uzpruvo - ne smete dojiti in hkrati uporabljati zdravila Uzpruvo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Uzpruvo vsebuje polisorbata 80

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

3. Kako uporabljati zdravilo 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 uporabljali.

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 ali ulcerozni kolitis

- Med zdravljenjem vam bo zdravnik dal prvi odmerek zdravila Uzpruvo, približno 6 mg/kg, v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Uzpruvo čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji prejmejo 90 mg zdravila 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.
- Za otroke, ki morajo prejeti odmerek, manjši od 45 mg, je na voljo 45 mg viala.
- Če tehtate manj kot 60 kg, je priporočeni odmerek zdravila Uzpruvo 0,75 mg na kg telesne mase.
- 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.

Otroci, ki tehtajo manj kot 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem bo zdravnik določil priporočeni intravenski infuzijski odmerek glede na oceno površine vašega telesa (BSA – body surface area). Ta odmerek vam bo dal zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku bo zdravnik določil naslednji odmerek glede na oceno površine telesa. Ta odmerek zdravila

Uzpruvo boste prejeli 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejemali na vsakih 12 tednov, in sicer v obliki podkožne injekcije ('subkutano').

- Pri nekaterih bolnikih se lahko po prvi podkožni injekciji zdravilo Uzpruvo daje na vsakih 8 tednov ali pa vsake 4 tedne. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Uzpruvo, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljicne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Uzpruvo čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejemali na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Uzpruvo prejmejo na vsakih 8 tednov ali pa vsake 4 tedne. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

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 uporabo 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') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasovec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo 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, pasovec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate katerokoli vrsto okužbe, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Uzpruvo ne smete uporabljati, dokler okužba ne mine. Zdravniku morate povedati tudi, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

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

Drugi neželeni učinki

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

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

- okužba sinusov

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

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

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

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

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila 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, natisnjenega na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30 °C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih brizg ne smete stresati. Daljše močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

- če 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, polisorbit 80 (E433), 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

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 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

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 bodo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagali zdravstveni delavci. 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.

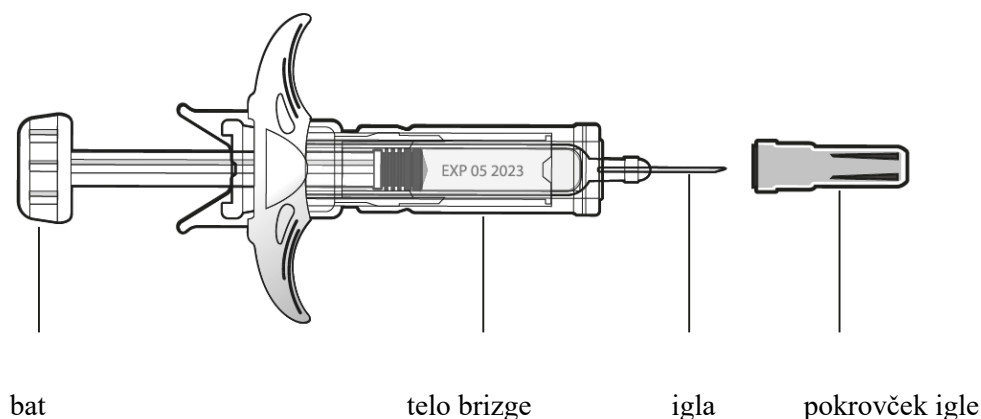
Pomembne informacije:

- 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 močno stresano, ga ne uporabljajte. Priskrbite si novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
 - Če je vaš odmerek 45 mg, boste prejeli eno 45 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila 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.



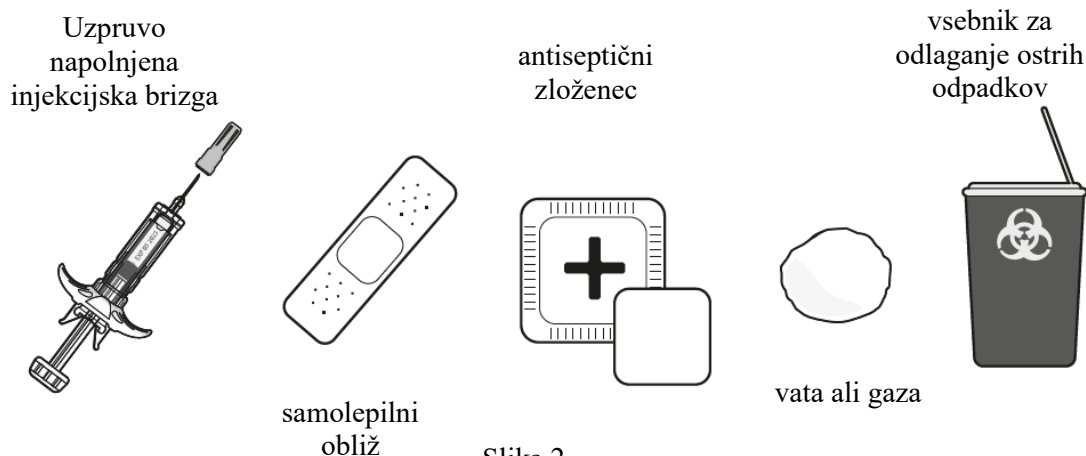
Slika 1

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

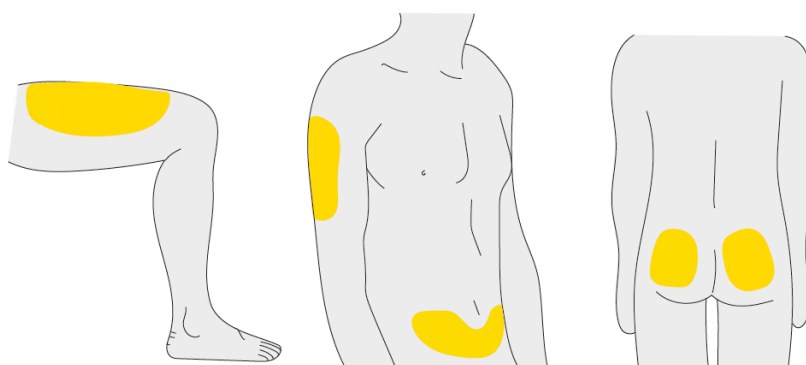
Pripravite vse, kar boste potrebovali in pripomočke položite na čisto površino.



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 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 ali zadnjico (glejte Sliko 3).
- Za vsako injiciranje uporabite drugo mesto injiciranja. Ne injicirajte v predel kože, ki je občutljiv, obtolčen, rdeč ali zatrdel.



Priporočena mesta za injiciranje so označena z rumeno.

Slika 3

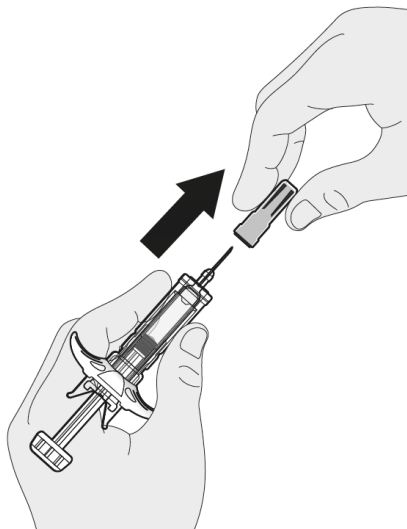
Pripravite mesto injiciranja

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

- Ne injicirajte skozi oblačila.

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 4)

- Pokrovčka ne snemajte z igle, dokler niste pripravljeni na injiciranje zdravila 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.

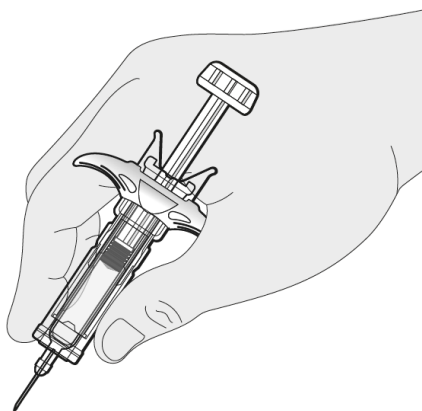


Slika 4

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.

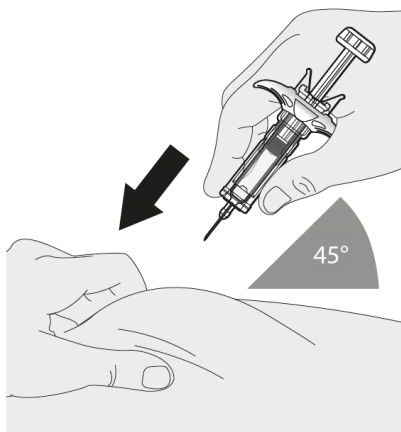


Slika 5

Stisnite (uščipnite) kožo in zabodite iglo:

- Z drugo roko nežno stisnite (uščipnite) območje očiščene kože na mestu injiciranja. Kožo čvrsto držite.

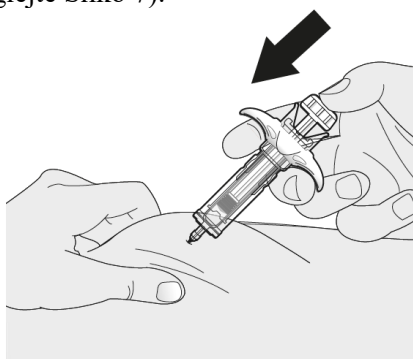
- Iglo zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj, s hitrim, kratkim gibom (glejte Sliko 6).



Slika 6

Injicirajte zdravilo:

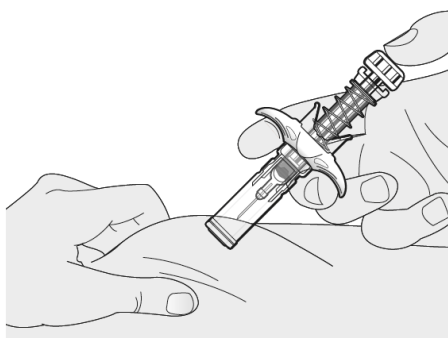
- S palcem pritiskajte na bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna (glejte Sliko 7).



Slika 7

Pustite, da se igla uvleče:

- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlomite 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).

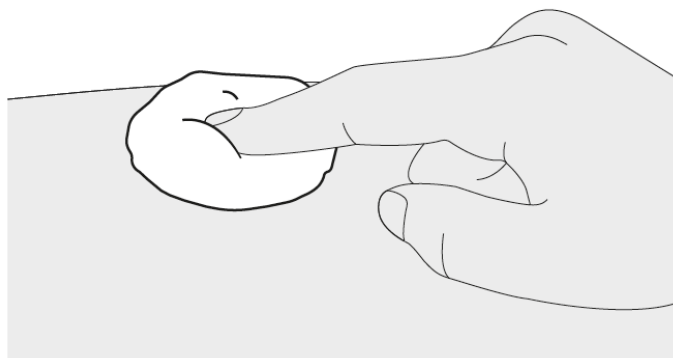


Slika 8

5. Po injiciranju

- Po zaključenem injiciranju na mesto injiciranja za nekaj sekund položite kosem vate ali zloženec iz gaze (glejte Sliko 9).
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi rahla krvavitev. To je normalno.

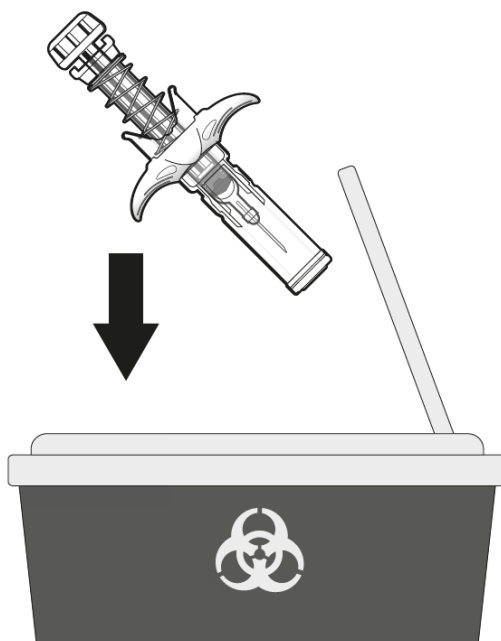
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja.
- Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepite samolepilni obliž.



Slika 9

6. Odstranjevanje

- Uporabljene napolnjene injekcijske brizge takoj po uporabi vstavite v posodo, odporno na prebadanje, kot je vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov, v skladu z lokalnimi predpisi. Injekcijskih brizg ne mečite (odstranjajte) med gospodinjske odpadke (glejte Sliko 10).
- Antiseptični zloženec, kosem vate ali zloženec 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 uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo 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 za kaj 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.

Za kaj 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
- zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih, ki so stari 2 leti in več
- zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis 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 psoriaze 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.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen prebavil. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom 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 uporabo 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 **pojavele nove lezije ali je prišlo do sprememb obstoječih lezij** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa – kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa z ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi te terapije 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 opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriazom, ki so prejeli ustekinumab, opazili 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 otroke s psoriazom, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki so stari manj kot 2 leti, ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo 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 dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni ustekinumabu, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušnje z ustekinumabom pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Uzpruvo bolje izogibati.
- 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.
- Ustekinumab 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 dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa uporabljali zdravilo Uzpruvo - ne smete dojiti in hkrati uporabljati zdravila Uzpruvo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Uzpruvo vsebuje polisorbata 80

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

3. Kako uporabljati zdravilo 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 uporabljali.

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 ali ulcerozni kolitis

- Med zdravljenjem vam bo zdravnik dal prvi odmerek zdravila Uzpruvo, približno 6 mg/kg, v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Uzpruvo čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji prejmejo 90 mg zdravila 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.
- Za otroke, ki morajo prejeti odmerek, manjši od 45 mg je na voljo 45 mg viala.
- Če tehtate manj kot 60 kg, je priporočeni odmerek zdravila Uzpruvo 0,75 mg na kg telesne mase.
- 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.

Otroci, ki tehtajo manj kot 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem bo zdravnik določil priporočeni intravenski infuzijski odmerek glede na oceno površine vašega telesa (BSA – body surface area). Ta odmerek vam bo dal zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku bo zdravnik določil naslednji odmerek glede na oceno površine telesa. Ta odmerek zdravila

Uzpruvo boste prejeli 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejemali na vsakih 12 tednov, in sicer v obliki podkožne injekcije ('subkutano').

- Pri nekaterih bolnikih se lahko po prvi podkožni injekciji zdravilo Uzpruvo daje na vsakih 8 tednov ali pa vsake 4 tedne. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Uzpruvo, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljicne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Uzpruvo čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejemali na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Uzpruvo prejmejo vsakih 8 tednov ali pa vsake 4 tedne. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

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 uporabo 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') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasovec (boleč izpuščaj z mehurčki - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo 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, pasovec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate katerokoli vrsto okužbe, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Uzpruvo ne smete uporabljati, dokler okužba ne mine. Zdravniku morate povedati tudi, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

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

Drugi neželeni učinki

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

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

- okužba sinusov

Občasni neželeni učinki (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 zvišana telesna temperatura (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.
- Napolnjenih injekcijskih brizg ne smete stresati. Daljše močno stresanje lahko poškoduje zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

- če 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, polisorbit 80 (E433), 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 ali 2 enkratnima odmerkoma. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

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 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Malta

Pharma.MT Ltd

Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.

Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

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 bodo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagali zdravstveni delavci. 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.

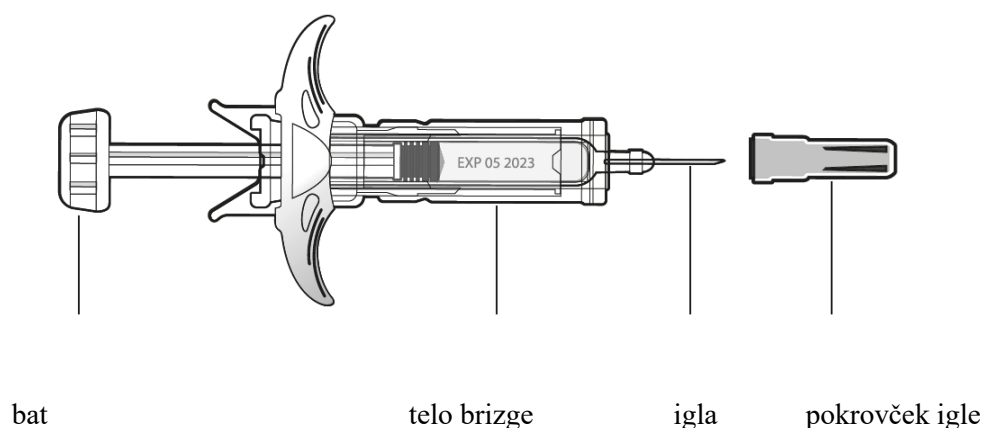
Pomembne informacije:

- 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 močno stresano, ga ne uporabljajte. Priskrbite si novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte:

- da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
 - Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli eno 90 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila 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.



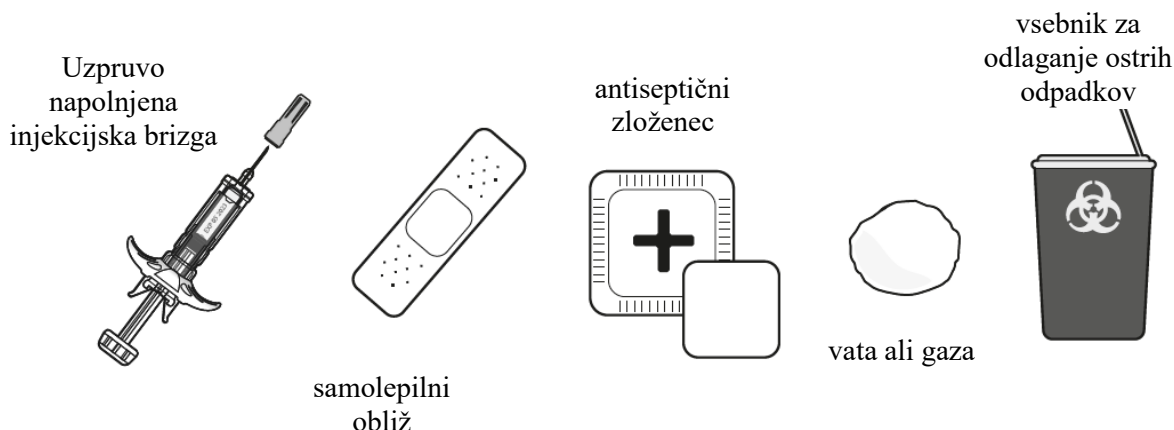
Slika 1

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.

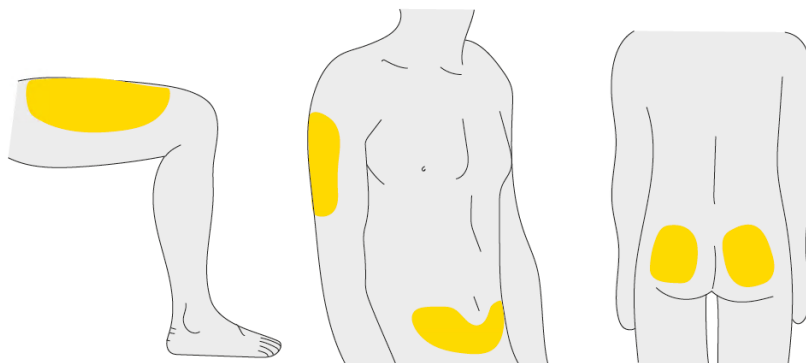


Slika 2

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 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 ali zadnjico (glejte Sliko 3).
- Za vsako injiciranje uporabite drugo mesto injiciranja. Ne injicirajte v predel kože, ki je občutljiv, obtolčen, rdeč ali zatrdel.



Priporočena mesta za injiciranje so označena z rumeno.

Slika 3

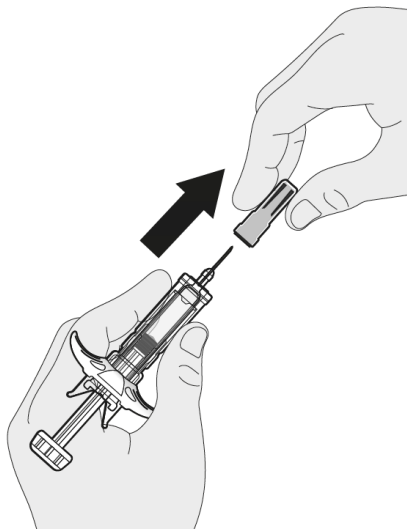
Pripravite mesto injiciranja

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

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 4)

- Pokrovčka ne snemajte z igle, dokler niste pripravljeni na injiciranje zdravila 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.

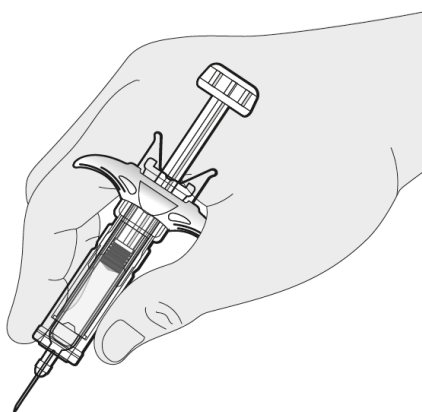


Slika 4

4. Injiciranje odmerka

Zagrabite brizgo:

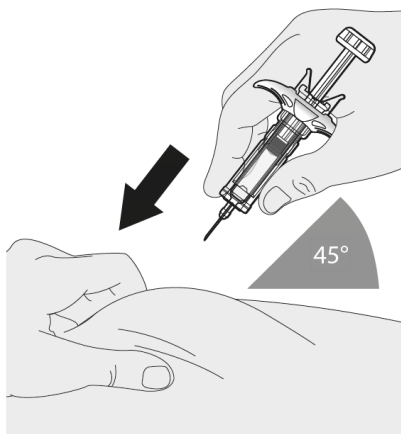
- Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem (glejte Sliko 5).
- Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če vam kam pade, ko pokrovček za iglo ni več nameščen. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Bata ne smete nikoli povleči nazaj.



Slika 5

Stisnite (uščipnite) kožo in zabodite iglo:

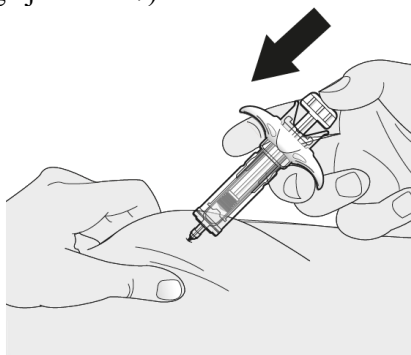
- Z drugo roko nežno stisnite (uščipnite) območje očiščene kože na mestu injiciranja. Kožo čvrsto držite.
- Iglo zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj, s hitrim, kratkim gibom (glejte Sliko 6).



Slika 6

Injicirajte zdravilo:

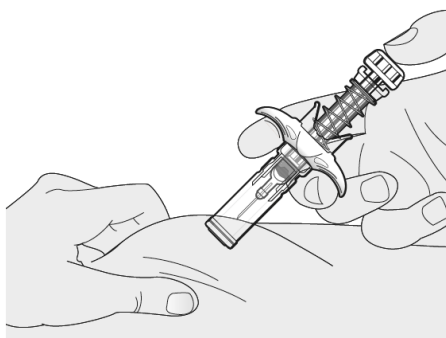
- S palcem pritiskajte na bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna (glejte Sliko 7).



Slika 7

Pustite, da se igla uvleče:

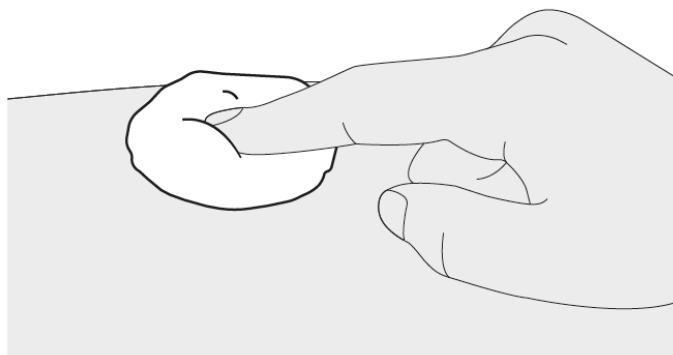
- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo.
- Počasi dvignite palec z glave bata. Bat se bo s prstom pomaknil navzgor in iglo umaknil v ščitnik igle (glejte Sliko 8).



Slika 8

5. Po injiciranju

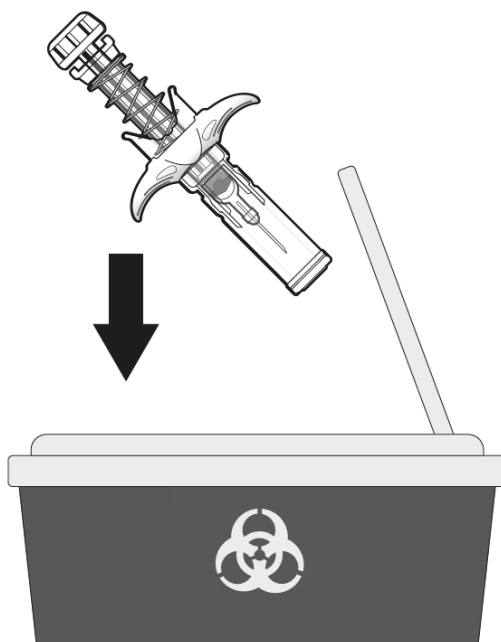
- Po zaključenem injiciranju na mesto injiciranja za nekaj sekund položite kosem vate ali zloženec iz gaze (glejte Sliko 9).
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi rahla krvavitev. To je normalno.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja.
- Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepite samolepilni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



Slika 9

6. Odstranjevanje

- Uporabljene napolnjene injekcijske brizge takoj po uporabi vstavite v posodo, odporno na prebadanje, kot je vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov, v skladu z lokalnimi predpisi. Injekcijskih brizg ne mečite (odstranjajte) med gospodinjske odpadke (glejte Sliko 10).
- Antiseptični zloženec, kosem vate ali zloženec 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