PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u staničnoj liniji ovarija kineskog hrčka primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 26 ml, što odgovara 0,4 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Otopina je bistra i bezbojna do blago smeđežuta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Crohnova bolest u odraslih
Otulfi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα.

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika
Otulfi je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg, koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Otulfi koncentrat za otopinu za infuziju je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Crohnove bolesti.
Otulfi koncentrat za otopinu za infuziju smije se upotrebljavati samo za intravensku uvodnu dozu.

Doziranje

Odrasli
Crohnova bolest
Liječenje lijekom Otulfi treba se započeti s jednom intravenskom dozom temeljenoj na tjelesnoj težini. Infuzijska otopina treba se sastojati od određenog broja bočica lijeka Otulfi od 130 mg kako je navedeno u Tablici 1 (vidjeti dio 6.6 za pripremu).

Tablica 1 Inicijalno intravensko doziranje lijeka Otulfi

Tjelesna težina bolesnika u vrijeme doziranja	Preporučena doza[a]	Broj bočica lijeka Otulfi od 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Približno 6 mg/kg

Prva supkutana doza treba se dati u 8. tjednu nakon intravenske doze. Za doziranje naknadnih supkutanih režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi otopinu za injekciju (bočica) i otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki ili napunjenoj brizgalici.

Stariji (≥ 65 godina)
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja ustekinumaba u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg)
Liječenje lijekom Otulfi treba započeti jednom intravenskom dozom temeljenom na tjelesnoj težini. Infuzijska otopina treba se sastojati od određenog broja bočica lijeka Otulfi od 130 mg, kako je navedeno u Tablici 2 (vidjeti dio 6.6 za pripremu).

Tablica 2 Inicijalno intravensko doziranje lijeka Otulfi

Tjelesna težina bolesnika u vrijeme doziranja	**Preporučena doza[a]**	**Broj bočica lijeka Otulfi od 130 mg**
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Približno 6 mg/kg

Prva supkutana doza treba se dati u 8. tjednu nakon intravenske doze. Za doziranje naknadnih supkutanih režima doziranja vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi otopinu za injekciju (bočica) i otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki ili napunjenoj brizgalici.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u liječenju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Otulfi 130 mg namijenjen je samo za intravensku primjenu. Treba se primijeniti tijekom najmanje jednog sata.
Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije
Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika sa psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Potreban je oprez kod razmatranja primjene lijeka Otulfi u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom Otulfi u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. Otulfi se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka Otulfi. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene lijeka Otulfi. Bolesnici koji primaju Otulfi moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a Otulfi se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti
Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od malignih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika sa psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika sa psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, potreban je oprez kada se razmatra primjena lijeka Otulfi kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Sistemske
Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem i primjena lijeka Otulfi mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Reakcije povezane s infuzijom
Reakcije povezane s infuzijom bile su zapažene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom, uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju, bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se uoči ozbiljna ili po život opasna reakcija, mora se uvesti prikladno liječenje i ustekinumab se mora prestati primjenjivati.

Respiratorne
Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji
U bolesnika sa psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom Otulfi, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja
Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin (*BCG)) ne smiju davati istovremeno s lijekom Otulfi. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje lijekom Otulfi barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive. Bolesnici koji primaju Otulfi mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje lijekom Otulfi ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokna polisaharidna cjepiva ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija
U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen metotreksat (MTX) nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i lijeka Otulfi ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija
Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li Otulfi utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože
Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika sa psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom Otulfi mora se prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom
Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije
Stariji (≥ 65 godina)
Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika u dobi od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Sadržaj natrija
Otulfi sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, Otulfi se razrjeđuje otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

Polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 26 ml, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. U tom je kontekstu potrebno uzeti u obzir bolesnike s poznatim alergijama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s lijekom Otulfi.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika sa psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MXT-a, NSAIL-ova,
6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivane. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća
Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero* ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje
Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje lijekom Otulfi mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Otulfi za ženu.

Plodnost
Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja primjene ustekinumaba u odraslih bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava
Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 sa psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim koilitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika sa

psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika sa psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 3 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost: nuspojave**
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunosnog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima u bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godine u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika

liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godini praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti
U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik u 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje predstavlja 15 205 bolesnik-godinu izloženosti, u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godini praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom).

Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik- godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika s bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na infuziju
U ispitivanjima uvodnog intravenskog liječenja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nisu bili prijavljeni događaji anafilaksije ili druge ozbiljne reakcije na infuziju nakon jedne intravenske doze. U tim ispitivanjima, 2,2% od 785 bolesnika koji su primali placebo i 1,9% od 790 bolesnika liječenih preporučenom dozom ustekinumaba prijavilo je štetne događaje koji su se pojavili tijekom ili unutar jednog sata od infuzije. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji
Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno s 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Pedijatrijski bolesnici s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg
Sigurnost ustekinumaba ispitana je u jednom ispitivanju faze 1 u trajanju do 240 tjedana i jednom ispitivanju faze 3 u trajanju do 52 tjedna, provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti. Profil sigurnosti u toj kohorti (n = 71) u načelu je bio sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

Otulfi je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja
Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunosnih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementom ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunosnoj funkciji; IL-12 stimulira prirodnoubilačke stanice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T- stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis i na Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija
Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokna polisaharidna cjepiva i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Crohnova bolest
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*,

CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti Tablicu 1, dio 4.2), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgubili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (Tablica 4). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 4: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Preporučena doza ustekinumaba N = 249**	**Placebo N = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba N = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji
Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova
* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom
** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja s ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi otopinu

za injekciju u napunjenoj štrcaljki ili napunjenoj brizgalici).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana** **N = 128†**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana** **N = 129†**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja

‡ Bolesnici u kojih je konvencinalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija

§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili s primjenom ustekinumaba, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija
Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule
U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u odnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost
Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom ustekinumaba u bolesnika s Crohnovom bolešću. Nije zabilježena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocijenjene su u 48 pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg u interim analizi multicentričnog ispitivanja faze 3 (UNITI-Jr) za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (što se definiralo kao pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI] > 30) do 52. tjedna liječenja (8 tjedana uvodnog liječenja i 44 tjedna terapije održavanja). Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su neadekvatan odgovor na prethodnu biološku ili konvencionalnu terapiju za Crohnovu bolest ili nisu podnosili takvu terapiju. Ispitivanje je uključivalo otvoreno uvodno liječenje jednom intravenskom dozom ustekinumaba od približno 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2), nakon čega je slijedila randomizirana, dvostruko slijepa terapija održavanja ustekinumabom u dozi od 90 mg primijenjenim supkutano svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Rezultati za djelotvornost
Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je klinička remisija u 8. tjednu uvodnog liječenja (definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju iznosio je 52,1% (25/48),

što je usporedivo s rezultatom opaženim u ispitivanjima ustekinumaba faze 3 u odraslih bolesnika.

Klinički odgovor opažen je već u 3. tjednu. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu (koji se definirao kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za > 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30) iznosio je 93,8% (45/48).

U Tablici 6 prikazane su analize sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja.

Tablica 6: Sažetak sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja

	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 23	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 25**	**Ukupan broj bolesnika N = 48**
Klinička remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida§	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji u 8. tjednu uvodnog liječenja*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinički odgovor†	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odgovor£	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klinička remisija definirana je kao PCDAI rezultat ≤10 bodova.

§ Remisija bez primjene kortikosteroida definirana je kao PCDAI rezultat ≤10 bodova bez primjene kortikosteroida najmanje 90 dana prije 44. tjedna terapije održavanja.

† Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za ≥12.5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30.

£ Endoskopski odgovor definiran je kao smanjenje SES-CD rezultata za ≥50% ili SES-CD rezultata ≤2 u bolesnika kojima je početni SES-CD rezultat iznosio ≥3.

Prilagodba učestalosti doziranja
Bolesnici koji su ušli u režim održavanja i doživjeli gubitak odgovora (engl. *loss of response*, LOR) na temelju PCDAI rezultata ispunjavali su uvjete za prilagodbu doze. Bolesnici su ili prebačeni s liječenja svakih 12 tjedana na svakih 8 tjedana ili su ostali na liječenju svakih 8 tjedana (lažna prilagodba). U 2 bolesnika doza je prilagođena kraćem intervalu doziranja. U tih je bolesnika klinička remisija postignuta u 100% (2/2) bolesnika 8 tjedana nakon prilagodbe doze.

Sigurnosni profil režima uvodne doze i oba režima održavanja doze u pedijatrijskoj populaciji tjelesne težine od najmanje 40 kg usporediv je s onim utvrđenim u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.8).

Upalni biološki biljezi u serumu i fecesu
Srednja vrijednost promjene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina od početka ispitivanja do 44. tjedna terapije održavanja iznosila je -11,17 mg/l (24,159) odnosno -538,2 mg/kg (1271,33).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Ukupni rezultati upitnika IMPACT-III i rezultati za sve poddomene (crijevni simptomi, sistemski simptomi povezani s umorom i blagostanje) pokazali su klinički značajna poboljšanja nakon 52 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon preporučene intravenske uvodne doze, medijan vršne koncentracije ustekinumaba u serumu, uočen 1 sat nakon infuzije u bolesnika s Crohnovom bolesti bio je 126,1 µg/ml.

Distribucija
Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika sa psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija
Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija
Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika sa psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s Crohnovom bolesti, psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa.

Linearnost doza
Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg

Posebne populacije
Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja s intravenskim ustekinumabom u starijih ili pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

Regulacija enzima CYP450
Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju ljudskih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/ml nisu utjecali na promjenu aktivnosti ljudskih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija
Serumske koncentracije ustekinumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg liječenih preporučenom dozom temeljenom na tjelesnoj težini općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti liječenoj dozom za odrasle temeljenom na tjelesnoj težini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući

farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Razine doza u ispitivanjima na životinjama bile su približno 45 puta više od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika sa psorijazom i rezultirale su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

EDTA dinatrijeva sol dihidrat (E385)
L-histidin
L-histidinklorid hidrat
L-metionin
polisorbat 80 (E 433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Otulfi se treba razrijediti jedino s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida. Otulfi se ne smije primjenjivati istodobno u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.
Ne zamrzavati.
Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi 15 °C – 25 °C.
Ne vraćati u hladnjak nakon razrjeđivanja.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

26 ml otopine u bočici od 30 ml, izrađenoj od stakla tipa I i zatvorenoj čepom od bromobutilne gume. Otulfi je dostupan u pakiranju s 1 bočicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina lijeka Otulfi u bočici ne smije se tresti. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati radi prisutnosti čestica ili promjene boje. Otopina je bistra, bezbojna do blago smeđežuta. Lijek se ne smije

primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice.

Razrjeđivanje
Otulfi koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti i pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

1. Izračunajte dozu i broj bočica lijeka Otulfi koje trebate na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 4.2, Tablicu 1). Jedna bočica lijeka Otulfi od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba. Koristite samo cijele (nekorištene) bočice lijeka Otulfi.
2. Izvucite i uklonite volumen 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice od 250 ml, jednak volumenu lijeka Otulfi koji će se dodati (uklonite po 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka Otulfi koju trebate, za 2 bočice - uklonite 52 ml, za 3 bočice - uklonite 78 ml, za 4 bočice - uklonite 104 ml).
3. Izvucite 26 ml lijeka Otulfi iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Konačni volumen u infuzijskoj vrećici treba biti 250 ml. Lagano promiješajte.
4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije primjene. Nemojte koristiti ako uočite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom razdoblja od najmanje jednog sata. Jednom kada je razrijeđena, primjenu infuzije potrebno je završiti unutar 24 sata od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici.
6. Koristite isključivo infuzijski set s linijskim, sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom vezanja proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1863/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 0,5 ml, što odgovara 0,04 mg/ml.

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 0,04 mg/ml.

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 0,04 mg/ml.

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u staničnoj liniji ovarija kineskog hrčka primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
Otopina za injekciju (injekcija).

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Otopina za injekciju (injekcija).

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra i bezbojna do blago smeđežuta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza
Otulfi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali, imaju kontraindikaciju ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin,

metotreksat (MTX) ili PUVA (psoralen i UVA zračenje) (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska plak psorijaza
Otulfi je indiciran za liječenje djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu primjereno kontrolirani ili ne podnose drugu sistemsku terapiju ili fototerapiju (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)
Otulfi, primijenjen samostalno ili u kombinaciji s MTX-om, indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada odgovor na prethodne nebiološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio odgovarajući (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest u odraslih
Otulfi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα.

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika
Otulfi je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg, koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Otulfi je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Otulfi indiciran.

Doziranje

Plak psorijaza
Liječenje lijekom Otulfi preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Bolesnici tjelesne težine > 100 kg
Bolesnicima tjelesne težine > 100 kg supkutano se primjenjuje inicijalna doza od 90 mg, nakon čega slijedi nova doza od 90 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Kod tih bolesnika, doza od 45 mg također se pokazala djelotvornom, međutim, doza od 90 mg pokazala je veću djelotvornost (vidjeti dio 5.1, Tablicu 3).

Psorijatični artritis (PsA)
Liječenje lijekom Otulfi preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.
Alternativno, doza od 90 mg može biti primijenjena kod bolesnika čija je tjelesna težina > 100 kg.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Stariji (≥ 65 godina)
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja ustekinumaba u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o

doziranju.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u djece sa psorijazom mlađe od 6 godina ili u djece sa psorijatičnim artritisom mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene.

Pedijatrijska plak psorijaza (6 godina i stariji)
Preporučena doza lijeka Otulfi temeljena na tjelesnoj težini prikazana je ispod (Tablice 1 i 2). Otulfi se mora primijeniti u 0. i 4. tjednu, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Tablica 1: Preporučena doza lijeka Otulfi za pedijatrijsku psorijazu

Tjelesna težina u vrijeme doziranja	**Preporučena doza**
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Za izračun volumena injekcije (ml) za bolesnike tjelesne težine < 60 kg treba primijeniti sljedeću formulu: tjelesna težina (kg) x 0,0083 (ml/kg) ili vidjeti Tablicu 2. Dobiveni volumen treba zaokružiti na najbližih 0,01 ml i primijeniti koristeći graduiranu štrcaljku volumena 1 ml. Za pedijatrijske bolesnike koji trebaju primiti manje od pune doze od 45 mg dostupna je bočica od 45 mg.

Tablica 2 Injekcijski volumeni lijeka Otulfi za pedijatrijske bolesnike sa psorijazom < 60 kg

Tjelesna težina u vrijeme doziranja (kg)	**Doza (mg)**	**Volumen injekcije (ml)**
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37

45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

U bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmotriti prekid liječenja.

Odrasli
Crohnova bolest
U režimu liječenja, prva doza lijeka Otulfi primjenjuje se intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka Otulfi treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji nisu pokazali adekvatan odgovor u 8 tjedana nakon prve supkutane doze, mogu u to vrijeme primiti drugu supkutanu dozu (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prelaska na terapiju održavanja primijenjenu svakih 8 tjedana ne pokaže terapijska korist, treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Otulfi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom Otulfi, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Ukoliko se kod Crohnove bolesti liječenje privremeno prekine, nastavak liječenja uz supkutano doziranje svakih 8 tjedana je sigurno i učinkovito.

Stariji (≥ 65 godina)
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja ustekinumaba u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg)
U režimu liječenja prva doza lijeka Otulfi se primjenjuje intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka Otulfi treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prilagodbe doze ne pokaže terapijska korist treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori, spojevi 5-aminosalicilatne kiseline (5-ASA), antibiotici i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Otulfi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom Otulfi ti se lijekovi mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u liječenju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Otulfi 45 mg u bočicama ili 45 mg i 90 mg u napunjenim štrcaljkama primjenjuje se samo supkutanom injekcijom. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebaju se izbjegavati kao mjesta za davanje injekcije.

U slučaju kada liječnik odredi da je primjereno, bolesnici ili njihovi njegovatelji mogu sami injicirati lijek Otulfi nakon što su prošli primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane injekcije. Unatoč tome, liječnik treba osigurati odgovarajuće praćenje svakog bolesnika. Potrebno je uputiti bolesnike ili njihove njegovatelje da primijene propisanu količinu lijeka Otulfi prema uputstvima navedenim u uputi o lijeku. Detaljne upute kako primijeniti lijek navedene su u uputi o lijeku.

Radi daljnjih uputa o pripremi i posebnim mjerama opreza vezanim uz rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije
Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika sa psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu

mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Potreban je oprez kod razmatranja primjene lijeka Otulfi u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom Otulfi u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. Otulfi se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka Otulfi. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene lijeka Otulfi. Bolesnici koji primaju lijek Otulfi moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a Otulfi se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti
Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od malignih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika sa psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika sa psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, potreban je oprez kada se razmatra primjena lijeka Otulfi kod tih bolesnika.
Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti
Sistemske
Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem i primjena lijeka Otulfi mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Respiratorne
Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji
U bolesnika sa psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom Otulfi, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja
Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-*

*Guérin (*BCG)) ne smiju davati istovremeno s lijekom Otulfi. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje lijekom Otulfi barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju lijek Otulfi mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje ustekinumabom ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokna polisaharidna cjepiva ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija
U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i lijeka Otulfi ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija
Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li ustekinumab utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože
Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika sa psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom Otulfi mora se prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom
Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije
Stariji (≥ 65 godina)
Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika u dobi od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Otulfi sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 0,5 ml, što odgovara 0,04 mg/ml.
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 0,5 ml, što odgovara 0,04 mg/ml.
Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml, što odgovara 0,04 mg/ml.
Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. U tom je kontekstu potrebno uzeti u obzir bolesnike s poznatim alergijama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s lijekom Otulfi.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika sa psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MXT-a, NSAIL-ova,
6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivane. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća
Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje
Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje lijekom Otulfi mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Otulfi za ženu.

Plodnost
Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja primjene ustekinumaba u odraslih bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 sa psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika sa psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika sa psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 3 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunosnog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: Sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti dio 4.4 „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim ispitivanjima u bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godine u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godini praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti
U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je

0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik u 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje predstavlja 15 205 bolesnik-godinu izloženosti ustekinumabu, u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su u 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godini praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom).
Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi).
Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika s bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti
Tijekom kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja psorijaze i psorijatičnog artritisa s ustekinumabom, osip i urtikarija pojedinačno su primijećeni kod < 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji
Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno u 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Pedijatrijski bolesnici s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg
Sigurnost ustekinumaba ispitana je u jednom ispitivanju faze 1 u trajanju do 240 tjedana i jednom ispitivanju faze 3 u trajanju do 52 tjedna, provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti. Profil sigurnosti u toj kohorti (n = 71) u načelu je bio sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

Otulfi je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja
Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunosnih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementom ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunosnoj funkciji; IL-12 stimulira prirodnoubilačke stanice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T-stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis i na Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija
Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokna polisaharidna cjepiva i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Plak psorijaza (Odrasli bolesnici)
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba je ispitana kod 1996 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Dodatno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje, sa zaslijepljenim procijeniteljem, usporedilo je ustekinumab s etanerceptom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili su im kontraindicirani ciklosporin, MTX ili PUVA.

Ispitivanje psorijaze 1 (PHOENIX 1) procijenilo je 766 bolesnika. 53% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju.
Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4, nakon čega je slijedila ista doza lijeka svakih 12 tjedana. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu, primali

su placebo u tjednima 0 i 4, potom su u tjednima 12 i 16, prešli na dobivanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg), nakon čega je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana. Bolesnici koji su prvotno randomizirani na ustekinumab i koji su ostvarili PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) odgovor 75 (PASI poboljšanje od barem 75% u odnosu na početnu vrijednost), ponovno su randomizirani i u tjednu 28 i u tjednu 40 kako bi dobili ili ustekinumab svakih 12 tjedana ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Bolesnicima koji su tijekom ponovne randomizacije u 40. tjednu svrstani u placebo skupinu, ponovno je započela primjena ustekinumaba, prema njihovom početnom planu doziranja, ako im je primijećen gubitak PASI poboljšanja od barem 50% u odnosu na prethodno ostvaren u 40. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 76 tjedana nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanje psorijaze 2 (PHOENIX 2) procijenilo je 1230 bolesnika. 61% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4 nakon čega je slijedila dodatna doza u 16. tjednu.
Bolesnici randomizirani u placebo skupinu po primitku placeba u tjednima 0 i 4, prešli su na primanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg) u tjednima 12 i 16. Svi bolesnici praćeni su do 52. tjedna nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanjem psorijaze 3 (ACCEPT) procijenjeno je 903 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili im je kontraindicirana druga sistemska terapija. Uspoređena je djelotvornost ustekinumaba s etanerceptom i procijenjena sigurnost ustekinumaba i etanercepta. Tijekom 12 tjednog, aktivnim lijekom kontroliranog dijela ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene etanerceptom (50 mg dva puta tjedno), ustekinumabom 45 mg u tjednima 0 i 4 ili ustekinumabom 90 mg u tjednima 0 i 4.

Početne značajke bolesti bile su uglavnom konzistentne između svih liječenih skupina u Ispitivanju psorijaze 1 i 2 s medijanom početnog PASI rezultata od 17 do 18 i medijanom početne zahvaćene površine tijela (engl. *Body Surface Area*, BSA) ≥ 20, medijanom indeksa dermatološke kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) od 10 do 12. Približno jedna trećina (Ispitivanje psorijaze 1) i jedna četvrtina (Ispitivanje psorijaze 2) ispitanika imala je psorijatični artritis (PsA). Slična težina bolesti primjećena je također i u Ispitivanju psorijaze 3.

Primarna mjera ishoda ovih ispitivanja bila je udio bolesnika koji su u tjednu 12 postigli odgovor na terapiju PASI 75 u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti Tablice 4 i 5).

Tablica 4. Sažetak kliničkog odgovora u Ispitivanju psorijaze 1 (PHOENIX 1) i Ispitivanju psorijaze 2 (PHOENIX 2)

	Tjedan 12 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)			Tjedan 28 3 doze (Tjedan 0, Tjedan 4 i Tjedan 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ispitivanje psorijaze 1					
Broj randomiziranih bolesnika	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

Ispitivanje psorijaze 2					
Broj randomiziranih bolesnika	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s placebom (PBO).
[b] PGA (engl. *Physician Global Assessment*) = Globalna procjena liječnika.

Tablica 5. Sažetak kliničkog odgovora u Tjednu 12 u Ispitivanju psorijaze 3 (ACCEPT)

	Ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta tjedno)	Ustekinumab 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)	
		45 mg	90 mg
Broj randomiziranih bolesnika	347	209	347
PASI 50 odgovor N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 odgovor N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 odgovor N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA pročišćenog ili minimalnog N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Broj bolesnika ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj bolesnika > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s etanerceptom.
[b] p = 0,012 za ustekinumab 45 mg u usporedbi s etanerceptom.

U Ispitivanju psorijaze 1, održavanje PASI vrijednosti 75 znatno je bolje uz kontinuirano liječenje u usporedbi s prekinutim liječenjem (p < 0,001). Slični rezultati uočeni su kod svake doze ustekinumaba. U 1. godini (52. tjedan), 89% bolesnika ponovno randomiziranih na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi sa 63% bolesnika ponovno randomiziranih na primanje placeba (prekid liječenja) (p < 0,001). U 18. mjesecu (76. tjedan), 84% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi s 19% bolesnika ponovno randomiziranih u placebo skupinu (prekid liječenja). U 3. godini (148. tjedan), 82% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75. U 5. godini (244. tjedan), 80% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je PASI odgovor 75.

Kod bolesnika koji su pri ponovnoj randomizaciji pripali placebo skupini i kojima je početni režim liječenja ustekinumabom ponovno iniciran nakon gubitka ≥ 50% PASI vrijednosti, nakon ponovnog početka terapije u roku od 12 tjedana, kod 85% bolesnika PASI odgovor iznosio je 75.

U Ispitivanju psorijaze 1, u tjednu 2 i tjednu 12, pokazano je značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) u svim skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom.
Poboljšanje se održalo kroz tjedan 28. Jednako tako, došlo je do značajnog poboljšanja u Ispitivanju psorijaze 2 u tjednu 4 i 12, a zadržalo se tijekom tjedna 24. U Ispitivanju psorijaze 1, poboljšanja psorijaze noktiju (indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*]), zbirnih rezultata fizičkih i mentalnih komponenti SF-36 i vizualno analogne skale (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) svrbeža, također su bila značajna u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom ako se

usporedi s placebom. U Ispitivanju psorijaze 2, bolnička skala anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), te upitnik radnih ograničenja (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) također su se značajno poboljšali u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom.

Psorijatični artritis (PsA) (Odrasli bolesnici)
Za ustekinumab se pokazalo da poboljšava znakove i simptome, fizičku funkciju i kvalitetu života vezanu uz zdravlje, te da smanjuje stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u odraslih bolesnika s aktivnim PsA.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba procijenjena je kod 927 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim PsA (≥ 5 otečeni zglobovi i ≥ 5 bolni zglobovi) usprkos terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). U ovim ispitivanjima, PsA je bolesnicima dijagnosticiran prije najmanje 6 mjeseci. Uključeni su bolesnici svih podskupina PsA, uključujući poliartikularni artritis bez prisustva reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalnu interfalangealnu zahvaćenost (12%), te artritis mutilans (0,5%). Više od 70% u oba ispitivanja na početku je imalo entezitis, a 40% bolesnika daktilitis. Bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene ustekinumabom od 45 mg, 90 mg ili placebom, primijenjenim supkutano u 0. i 4. tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Oko 50% bolesnika nastavilo je liječenje stabilnom dozom MTX-a (≤ 25 mg/tjedan).

U ispitivanju PsA 1 (PSUMMIT I) i PsA 2 (PSUMMIT II), 80% odnosno 86% bolesnika, prethodno je bilo liječeno DMARD-ovima. U ispitivanju 1, prethodno liječenje anti-(TNF)α lijekovima nije bilo dozvoljeno. U Ispitivanju 2, većina bolesnika (58%, n = 180) prethodno je liječena s jednim ili više anti-TNFα lijekova, od kojih je preko 70% prekinulo anti-TNFα liječenje zbog neučinkovitosti ili netolerancije u bilo koje doba.

Znakovi i simptomi
Liječenje ustekinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerenju aktivnosti bolesti u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika koji su u 24. tjednu dostigli odgovor 20 prema Američkom reumatološkom društvu (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Ključni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 6 u nastavku.

Tablica 6 Broj bolesnika koji su dostigli klinički odgovor u ispitivanjima psorijatičnog artritisa 1 (PSUMMIT I) i 2 (PSUMMIT II) u 24. tjednu

	Ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			**Ispitivanje psorijatičnog artritisa 2**		
	placebo	**45 mg**	**90 mg**	**placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Broj randomiziranih bolesnika	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 odgovor, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50 odgovor, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70 odgovor, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 odgovor, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI 90 odgovor, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Kombinirani PASI 75 i ACR 20 odgovor, N	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]

(%)						
Broj bolesnika s ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Broj bolesnika s > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 odgovor, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Broje bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 odgovor, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] $p = NS$
[d] Broj bolesnika sa zahvaćenošću kože psorijazom ≥ 3% površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) na početku liječenja

Odgovori ACR 20, 50 i 70 su se nastavili poboljšavati ili su zadržani kroz 52 tjedna (PsA Ispitivanje 1 i 2) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1). U PsA Ispitivanju 1, odgovor ACR 20 u 100. tjednu postignuti su za 57% uz 45 mg odnosno 64% uz 90 mg. U PsA Ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. tjednu postignuti su za 47% uz 45 mg odnosno 48% uz 90 mg.

Udio bolesnika koji su dostigli modificirani odgovor PsA prema kriterijima PsARC (engl. *PsA response criteria*) bio je značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u odnosu na placebo u 24. tjednu PsARC odgovori zadržali su se kroz 52 i 100 tjedana. Veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom koji su na početku imali spondilitis sa perifernim artritisom, pokazali su 50% i 70%-tno poboljšanje u BASDAI bodovima (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) u usporedbi s placebo skupinom u 24. tjednu.

Odgovori zabilježeni u skupinama liječenim ustekinumabom bili su slični i u bolesnika koji su istodobno primali i u bolesnika koji nisu istodobno primali MTX, te su se održali kroz 52 i 100 tjedana. Bolesnici prethodno liječeni anti-TNFα lijekovima koji su primili ustekinumab dostigli su bolji odgovor u odnosu na placebo skupinu u 24. tjednu (ACR 20 odgovor u 24. tjednu za 45 mg odnosno 90 mg bio je 37% odnosno 34%, u usporedbi s placebom 15%; $p < 0,05$), a odgovori su se održali kroz 52 tjedna.

Kod bolesnika s entezitisom i/ili daktilitisom na početku liječenja u PsA ispitivanju 1, zabilježeno je značajno poboljšanje bodova za entezitis i daktilitis u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu. U PsA ispitivanju 2, značajno poboljšanje bodova za entezitis i poboljšanje brojčane vrijednosti (nije bilo statistički značajno) bodova za daktilitis primijećeno je u skupini koja je primala ustekinumab od 90 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja bodova entezitisa i daktilitisa održali su se kroz 52 i 100 tjedana.

Radiografski odgovor
Strukturna oštećenja u obje šake i u stopalima bila su izražena kao promjena ukupnog van der Heijde-Sharp-ovog boda (vdH-S score), modificirano za PsA uz dodavanje distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Provedena je unaprijed integrirana analiza s kombiniranim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA Ispitivanja 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u usporedbi s placebom, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna u ukupnom modificiranom vdH-S bodu

(srednja vrijednost ± SD bod bio je 0,97 ± 3,85 u placebo skupini u usporedbi s 0,40 ± 2,11 i 0,39 ± 2,40 u skupini s 45 mg ($p < 0,05$) odnosno 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba. Ovaj učinak bio je potaknut PsA Ispitivanjem 1. Smatra se da se učinak pokazao bez obzira na istovremeno uzimanje MTX, te se održao kroz 52 tjedna (integrirana analiza) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem
Bolesnici liječeni ustekinumabom, pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji koje je procijenjeno putem HAQ-DI upitnika (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje u HAQ-DI bodovima ≥ 0,3 od početne vrijednosti bio je značajno veći u skupinama koje su primale ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI bodova u odnosu na početne, održalo se kroz 52 i 100 tjedana. Došlo je do značajnog poboljšanja DLQI bodova u skupinama koje su primale ustekinumab u usporedbi s placebom u 24. tjednu, koje se održalo kroz 52 i 100 tjedana. U PsA ispitivanju 2 zabilježeno je značajno poboljšanje u FACIT-F bodovima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) u skupinama koje su primale ustekinumab kada se uspoređuje s placebom u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje vezano uz umor (4 boda u FACIT-F) također je bio značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanja FACIT bodova održana su kroz 52 tjedna.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s juvenilnim idiopatskim artritisom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Pedijatrijska plak psorijaza
Ustekinumab je pokazao poboljšanje znakova i simptoma, te kvalitete života povezane sa zdravljem kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u dobi od 6 godina i starijih.

Adolescentni bolesnici (12 – 17 godina)
Djelotvornost ustekinumaba ispitivana je u 110 pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 12 do 17 godina u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (CADMUS). Bolesnici su bili randomizirani kako bi primili ili placebo (n = 37), ili preporučenu dozu ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; n = 36) ili polovinu preporučene doze ustekinumaba (n = 37) u obliku supkutane injekcije u 0. i 4. tjednu, a zatim je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana (q12w). U 12. tjednu, bolesnici liječeni placebom prešli su na primanje ustekinumaba.

Bolesnici s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću od najmanje 10%, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, su bili prikladni za ispitivanje. Približno 60% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 11% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90, promjenu u odnosu na početnu vrijednost dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), promjenu u odnosu na početnu vrijednost skale ukupnog rezultata PedsQL (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) u 12. tjednu. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom pokazali su značajno veće poboljšanje psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem, u usporedbi s placebom (Tablica 7).

Nakon prve primjene ispitivanog pripravka, svim bolesnicima je praćena djelotvornost liječenja do 52. tjedna. Udio bolesnika s PGA skor čist (0) ili minimalan (1) i udjelom postignutog PASI 75 pokazao je odvajanje skupina liječenih ustekinumabom i placebom prilikom prve posjete nakon početka liječenja u 4. tjednu, postižući maksimum do 12. tjedna. Poboljšanja u PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su kroz 52. tjedan (Tablica 7).

Tablica 7: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. i 52. tjednu

Ispitivanje pedijatrijske psorijaze (CADMUS) (dob od 12 do 17 godina)			
	12. tjedan		52. tjedan
	Placebo	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
Broj randomiziranih bolesnika	37	36	35
PGA			
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA čist (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 odgovor	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
PASI 90 odgovor	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
PASI 100 odgovor	1 (2,7%)	14 (38,9%)[a]	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 ili 1[b]	6 (16,2%)	18 (50,0%)[c]	20 (57,1%)
PedsQL			
Promjena u odnosu na početnu vrijednost Srednja vrijednost (SD) [d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$

[b] CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za procjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 indicira da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.

[c] $p = 0,002$

[d] PedsQL: PedsQL Zbroj ukupne skale je općenita mjera kvalitete života povezana sa zdravljem, razvijena za primjenu u djece i adolescenata. Za placebo skupinu u 12. tjednu, N = 36

[e] $p = 0,028$

Tijekom placebom kontroliranog razdoblja kroz 12. tjedan, djelotvornost u primarnoj mjeri ishoda (69,4% odnosno 67,6%) je općenito bila usporediva u obje skupine, s preporučenom dozom i s polovinom preporučene doze, premda je postojao dokaz o odgovoru na dozu za višu razinu kriterija učinkovitosti (npr. PGA čisti (0), PASI 90). Nakon 12. tjedna, djelotvornost je općenito bila više i bolje održana u skupini koja je primala preporučenu dozu u usporedbi sa skupinom koja je primala polovinu preporučene doze u kojoj je češće zabilježen skroman gubitak djelotvornosti prema kraju svakog 12 tjednog intervala primjene. Sigurnosni profil preporučene doze i polovine preporučene doze bili su usporedivi.

Djeca (6 – 11 godina)
Djelotvornost ustekinumaba ispitivala se u 44 pedijatrijska bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 6 do 11 godina u sklopu otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 3 s jednom ispitivanom skupinom (CADMUS Jr.). Bolesnici su bili liječeni preporučenom dozom ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; n = 44), koja se primjenjivala supkutanom injekcijom u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana.

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali PASI ≥ 12 i PGA ≥ 3 te zahvaćenost od najmanje 10% tjelesne površine i koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju. Približno 43% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 5% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su do 12. tjedna postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90 i promjenu vrijednosti dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (CDLQI) od početka ispitivanja do 12. tjedna. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom postigli su klinički značajna poboljšanja psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem (Tablica 8).

U svih je bolesnika praćena djelotvornost liječenja tijekom razdoblja do 52 tjedna nakon prve primjene

ispitivanog lijeka. Udio bolesnika kod kojih je u 12. tjednu zabilježen PGA skor čist (0) ili minimalan (1) iznosio je 77,3%. Djelotvornost (koja se definirala kao PGA 0 ili 1) je opažena već u 4. tjednu, pri prvom posjetu nakon početka ispitivanja, a udio ispitanika koji su postigli PGA skor 0 ili 1 povećavao se do 16. tjedna, da bi se zatim održao na relativno stabilnoj razini do 52. tjedna. Poboljšanja PGA, PASI i CDLQI rezultata održala su se do 52. tjedna (Tablica 8).

Tablica 8: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. tjednu i 52. tjednu

Ispitivanje kod pedijatrijske psorijaze (CADMUS Jr.) (dob od 6 do 11 godina)		
	12. tjedan	**52. tjedan**
	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)
Uključeni bolesnici	44	41
PGA		
PGA čist (0) ili minimalan (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čist (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 odgovor	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 odgovor	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 odgovor	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI[a]		
Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali CDLQI > 1	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 ili 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za ocjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 znači da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgubili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u

skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (Tablica 9). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 9: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Preporučena doza ustekinumaba N = 249**	**Placebo N = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba N = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji
Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova
* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom
** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **N = 131[†]**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 128[†]**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 129[†]**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002[‡]	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001[§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji
* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja
‡ Bolesnici u kojih je konvencinalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija
§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili s primjenom ustekinumaba, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna, ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija
Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule
U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u odnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su

statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost
Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću ustekinumaba, osim u bolesnika s Crohnovom bolešću kod kojih nije opažena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocijenjene su u 48 pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg u interim analizi multicentričnog ispitivanja faze 3 (UNITI-Jr) za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (što se definiralo kao pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI] > 30) do 52. tjedna liječenja (8 tjedana uvodnog liječenja i 44 tjedna terapije održavanja). Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su neadekvatan odgovor na prethodnu biološku ili konvencionalnu terapiju za Crohnovu bolest ili nisu podnosili takvu terapiju. Ispitivanje je uključivalo otvoreno uvodno liječenje jednom intravenskom dozom ustekinumaba od približno 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2), nakon čega je slijedila randomizirana, dvostruko slijepa terapija održavanja ustekinumabom u dozi od 90 mg primijenjenim supkutano svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Rezultati za djelotvornost
Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je klinička remisija u 8. tjednu uvodnog liječenja (definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju iznosio je 52,1% (25/48), što je usporedivo s rezultatom opaženim u ispitivanjima ustekinumaba faze 3 u odraslih bolesnika.

Klinički odgovor opažen je već u 3. tjednu. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu (koji se definirao kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za > 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30) iznosio je 93,8% (45/48).

U Tablici 11 prikazane su analize sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja.

Tablica 11: Sažetak sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja

	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 23	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 25**	**Ukupan broj bolesnika N = 48**
Klinička remisija[*]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida[§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji u 8. tjednu uvodnog liječenja[*]	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinički odgovor[†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odgovor[£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

[*] Klinička remisija definirana je kao PCDAI rezultat ≤10 bodova.
[§] Remisija bez primjene kortikosteroida definirana je kao PCDAI rezultat ≤10 bodova bez

primjene kortikosteroida najmanje 90 dana prije 44. tjedna terapije održavanja.

† Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za ≥12.5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30.

£ Endoskopski odgovor definiran je kao smanjenje SES-CD rezultata za ≥50% ili SES-CD rezultata ≤2 u bolesnika kojima je početni SES-CD rezultat iznosio ≥3.

Prilagodba učestalosti doziranja
Bolesnici koji su ušli u režim održavanja i doživjeli gubitak odgovora (engl. loss of response, LOR) na temelju PCDAI rezultata ispunjavali su uvjete za prilagodbu doze. Bolesnici su ili prebačeni s liječenja svakih 12 tjedana na svakih 8 tjedana ili su ostali na liječenju svakih 8 tjedana (lažna prilagodba). U 2 bolesnika doza je prilagođena kraćem intervalu doziranja. U tih je bolesnika klinička remisija postignuta u 100% (2/2) bolesnika 8 tjedana nakon prilagodbe doze.

Sigurnosni profil režima uvodne doze i oba režima održavanja doze u pedijatrijskoj populaciji tjelesne težine od najmanje 40 kg usporediv je s onim utvrđenim u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.8).

Upalni biološki biljezi u serumu i fecesu
Srednja vrijednost promjene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina od početka ispitivanja do 44. tjedna terapije održavanja iznosila je -11,17 mg/l (24,159) odnosno -538,2 mg/kg (1271,33).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Ukupni rezultati upitnika IMPACT-III i rezultati za sve poddomene (crijevni simptomi, sistemski simptomi povezani s umorom i blagostanje) pokazali su klinički značajna poboljšanja nakon 52 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Medijan vremena za dostizanje maksimalne serumske koncentracije (tmax) bio je 8,5 dana nakon jedne 90 mg supkutane primjene kod zdravih ispitanika. Medijan tmax vrijednosti ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene 45 mg ili 90 mg kod bolesnika sa psorijazom mogle su se usporediti s onima uočenim kod zdravih ispitanika.

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene bila je 57,2% kod bolesnika sa psorijazom.

Distribucija
Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika sa psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija
Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija
Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika sa psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa. U farmakokinetičkoj analizi populacije, prividan klirens (CL/F) i prividan volumen distribucije (V/F) bili su 0,465 l/dan odnosno 15,7 l, kod bolesnika sa psorijazom. Spol nije utjecao na CL/F ustekinumaba. Farmakokinetičke analize populacije pokazale su da postoji trend prema višem klirensu ustekinumaba kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela ustekinumaba.

Linearnost doza
Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ili nakon jedne

supkutane primjene pri dozama koje se kreću od približno 24 mg do 240 mg kod bolesnika sa psorijazom.

Jednokratna doza u odnosu na višekratno doziranje

Profili vremena serumske koncentracije ustekinumaba općenito su bili predvidljivi nakon jednokratne ili višekratne supkutane primjene. U bolesnika sa psorijazom, stabilne serumske koncentracije ustekinumaba ostvarene su do tjedna 28 nakon početnih supkutanih doza u tjednima 0 i 4, nakon čega su slijedile doze svakih 12 tjedana. Medijan stabilne najniže koncentracije kretao se od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) te od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Nije bilo očite akumulacije u serumskoj koncentraciji ustekinumaba tijekom vremena kada se davao supkutano svakih 12 tjedana.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. tjednu, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primijenjena svakih 8 ili 12 tjedana. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. U bolesnika s Crohnovom bolesti medijan najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml i od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml za 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana odnosno svakih 12 tjedana. Najniže razine ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koje su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana bile su povezane s višim stopama kliničke remisije u usporedbi s najnižim razinama u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 tjedana.

Utjecaj težine na farmakokinetiku

U farmakokinetičkoj analizi populacije koristeći podatke bolesnika sa psorijazom, utvrđeno je da je tjelesna težina najznačajnija kovarijata koja utječe na klirens ustekinumaba. Medijan CL/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 55% viši u usporedbi s bolesnicima s težinom ≤ 100 kg. Medijan V/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 37% viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan najniže serumske koncentracije ustekinumaba kod bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 90 mg mogla se usporediti s bolesnicima niže tjelesne težine (≤ 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 45 mg. Slični rezultati dobiveni su konfirmatornom farmakokinetičkom analizom populacije, koristeći podatke bolesnika sa psorijatičnim artritisom.

Prilagodba učestalosti primjene lijeka

Prema opaženim podacima i populacijskim farmakokinetičkim analizama, među bolesnicima s Crohnovom bolesti randomizirani ispitanici koji su izgubili odgovor na liječenje imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu tijekom vremena u usporedbi s ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Crohnove je bolesti prilagodba doziranja s 90 mg svakih 12 tjedana na 90 mg svakih 8 tjedana bila povezana s povišenjem najnižih serumskih koncentracija ustekinumaba i popratnim povećanjem djelotvornosti.

Posebne populacije

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih bolesnika.

Farmakokinetika ustekinumaba bila je općenito usporediva kod bolesnika sa psorijazom azijskog i ne-azijskog porijekla.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

U farmakokinetičkoj analizi populacije, nije bilo naznaka o učinku duhana ili alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Bioraspoloživost ustekinumaba nakon primjene putem štrcaljke ili napunjene brizgalice bila je usporediva.

Serumske koncentracije ustekinumaba kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina sa psorijazom, liječenih preporučenom dozom koja se temelji na tjelesnoj težini, općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji bolesnika sa psorijazom liječenih dozom za odrasle. Serumske koncentracije ustekinumaba kod pedijatrijskih bolesnika sa psorijazom u dobi od 12 do 17 godina (CADMUS) liječenih s pola preporučene doze temeljene na tjelesnoj težini bile su općenito niže od onih kod odraslih bolesnika.

Serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg bile su usporedive s onima u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti.

Regulacija enzima CYP450
Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju ljudskih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/ml nisu utjecali na promjenu aktivnosti ljudskih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja I doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika sa psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
polisorbat 80 (E 433)
saharoza
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
3 godine

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
3 godine

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
3 godine

Pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum kada napunjenu štrcaljku treba baciti. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije, potrebno je baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Bočicu ili napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (vidjeti dio 6.3).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
0,5 ml otopine u bočici od 3 ml, izrađenoj od stakla tipa I i zatvorenoj čepom od klorobutilne gume.

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljku
0,5 ml otopine u štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom veličine 29G / 13 mm *(Thin-Wall)* od nehrđajućeg čelika, pokrovom igle koji ne sadrži lateks i čepom klipa od bromobutilne gume. Štrcaljka je opremljena pasivnim sigurnosnim štitnikom.

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljku
1 mL otopine u štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa 1, s pričvršćenom iglom veličine 29G / 13 mm *(Thin-Wall)* od nehrđajućeg čelika, pokrovom igle koji ne sadrži lateks i čepom klipa od bromobutilne gume. Štrcaljka je opremljena pasivnim sigurnosnim štitnikom.

Otulfi je dostupan u pakiranju s jednom bočicom ili pakiranju s 1 napunjenom štrcaljkom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina lijeka Otulfi u bočici ili napunjenoj štrcaljki ne smije se tresti. Prije supkutane primjene otopinu treba vizualno pregledati radi moguće prisutnosti vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago smeđežuta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Ovaj izgled nije neobičan za proteinske otopine. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice. Prije primjene, mora se omogućiti da Otulfi dosegne sobnu temperaturu (približno pola sata). Detaljne upute za korištenje dane su u uputi o lijeku.

Otulfi ne sadrži konzervanse, stoga se svaka neupotrijebljena količina lijeka koja je preostala u bočici ili štrcaljki ne smije primijeniti. Otulfi se isporučuje u obliku sterilne bočice za jednokratnu upotrebu ili napunjene štrcaljke za jednokratnu upotrebu. Štrcaljka, igla i bočica nikada se ne smiju ponovo upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim

propisima.

Kod primjene jednodozne bočice preporučuje se korištenje štrcaljke volumena 1 ml i igle veličine 27 G / 13 mm.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
EU/1/24/1863/004

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/24/1863/001

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/24/1863/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici, što odgovara 0,04 mg/ml.

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici, što odgovara 0,04 mg/ml.

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u staničnoj liniji ovarija kineskog hrčka primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Otopina za injekciju (injekcija).

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra i bezbojna do blago smeđežuta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza
Otulfi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali, imaju kontraindikaciju ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat (MTX) ili PUVA (psoralen i UVA zračenje) (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska plak psorijaza
Otulfi u napunjenoj brizgalici indiciran je za liječenje djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih, tjelesne težine 60 kg ili više, s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu primjereno kontrolirani ili ne podnose drugu sistemsku terapiju ili fototerapiju (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)
Otulfi, primijenjen samostalno ili u kombinaciji s MTX, indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada odgovor na prethodne nebiološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio odgovarajući (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest u odraslih
Otulfi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα.

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika
Otulfi je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg, koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Otulfi je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Otulfi indiciran.

Doziranje

Plak psorijaza
Liječenje lijekom Otulfi preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Bolesnici tjelesne težine > 100 kg
Bolesnicima tjelesne težine > 100 kg supkutano se primjenjuje inicijalna doza od 90 mg, nakon čega slijedi nova doza od 90 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Kod tih bolesnika, doza od 45 mg također se pokazala djelotvornom, međutim, doza od 90 mg pokazala je veću djelotvornost (vidjeti dio 5.1, Tablicu 3).

Psorijatični artritis (PsA)
Liječenje lijekom Otulfi preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Alternativno, doza od 90 mg može biti primijenjena kod bolesnika čija je tjelesna težina > 100 kg.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Stariji (≥ 65 godina)
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja ustekinumaba u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u djece sa psorijazom mlađe od 6 godina ili u djece sa psorijatičnim artritisom mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene.

Pedijatrijska plak psorijaza (6 godina i stariji tjelesne težine 60 kg i veće)
Preporučena doza lijeka Otulfi temeljena na tjelesnoj težini prikazana je u nastavku (Tablica 1). Otulfi se mora primijeniti u 0. i 4. tjednu, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Tablica 1: Preporučena doza lijeka Otulfi za pedijatrijsku psorijazu

Tjelesna težina u vrijeme doziranja	**Preporučena doza**
< 60 kg*	-
≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Za pedijatrijske bolesnike koji trebaju primiti manje od pune doze od 45 mg dostupna je bočica od 45 mg. Za doziranje kod pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ispod 60 kg mora se koristiti Otulfi otopina za injekciju u bočici. Vidjeti doziranje u dijelu 4.2 sažetka svojstava lijeka za Otulfi otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki i Otulfi otopinu za injekciju u bočici, Tablica 2.

U bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmotriti prekid liječenja.

Odrasli
Crohnova bolest
U režimu liječenja, prva doza lijeka Otulfi primjenjuje se intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka Otulfi treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji nisu pokazali adekvatan odgovor u 8 tjedana nakon prve supkutane doze, mogu u to vrijeme primiti drugu supkutanu dozu (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prelaska na terapiju održavanja primijenjenu svakih 8 tjedana ne pokaže terapijska korist, treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Otulfi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom Otulfi, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Ukoliko se kod Crohnove bolesti liječenje privremeno prekine, nastavak liječenja uz supkutano doziranje svakih 8 tjedana je sigurno i učinkovito.

Stariji (≥ 65 godina)
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja ustekinumaba u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg)
U režimu liječenja prva doza lijeka Otulfi se primjenjuje intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka Otulfi treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prilagodbe doze ne pokaže terapijska korist treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori, spojevi 5-aminosalicilatne kiseline (5-ASA), antibiotici i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Otulfi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom Otulfi ti se lijekovi mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u liječenju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Otulfi 45 mg i 90 mg u napunjenim brizgalicama primjenjuje se samo supkutanom injekcijom. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebaju se izbjegavati kao mjesta za davanje injekcije.

U slučaju kada liječnik odredi da je primjereno, bolesnici ili njihovi njegovatelji mogu sami injicirati lijek Otulfi nakon što su prošli primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane injekcije. Unatoč tome, liječnik treba osigurati odgovarajuće praćenje svakog bolesnika. Djeca u dobi od 12 godina i starija sa psorijazom, tjelesne težine 60 kg ili više, te djeca u dobi od 12 godina i starija s Crohnovom bolešću, tjelesne težine 40 kg ili više, mogu koristiti Otulfi napunjenu brizgalicu pod nadzorom roditelja ili skrbnika.
Potrebno je uputiti bolesnike ili njihove njegovatelje da primijene propisanu količinu lijeka Otulfi prema uputstvima navedenim u uputi o lijeku. Detaljne upute kako primijeniti lijek navedene su u uputi o lijeku.

Radi daljnjih uputa o pripremi i posebnim mjerama opreza vezanim uz rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije
Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika sa psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Potreban je oprez kod razmatranja primjene lijeka Otulfi u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom Otulfi u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. Otulfi se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka Otulfi. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene lijeka Otulfi. Bolesnici koji primaju Otulfi moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a Otulfi se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti

Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od malignih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika sa psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika sa psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, potreban je oprez kada se razmatra primjena lijeka Otulfi kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Sistemske

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druga ozbiljna reakcija preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem i primjena lijeka Otulfi mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Respiratorne

Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, potrebno je prekinuti primjenu ustekinumaba te uvesti prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika sa psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom Otulfi, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja

Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno s lijekom Otulfi. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje lijekom Otulfi barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju Otulfi mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje ustekinumabom ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokna polisaharidna cjepiva ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija
U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen metotreksat (MTX) nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i lijeka Otulfi ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija
Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li ustekinumab utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože
Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika sa psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom Otulfi se mora prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom
Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije
Stariji (≥ 65 godina)
Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika u dobi od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Otulfi sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici od 0,5 ml, što odgovara 0,04 mg/ml.
Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici od 1 ml, što odgovara 0,04 mg/ml.
Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. U tom je kontekstu potrebno uzeti u obzir bolesnike s poznatim alergijama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s lijekom Otulfi.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika sa psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MTX-a, NSAIL-ova, 6-

merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivane. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća
Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje
Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje lijekom Otulfi mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Otulfi za ženu.

Plodnost
Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja primjene ustekinumaba u odraslih bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim

kolitisom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 sa psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika sa psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika sa psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 2 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost: nuspojave**
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunosnog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: Sindrom sličan lupusu

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim ispitivanjima u bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godina praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti
U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje predstavlja izloženost ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina, u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom).
Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi).
Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika s bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti
Tijekom kontroliranih razdoblja kliničkih ispitivanja ustekinumaba u indikaciji psorijaze i psorijatičnog artritisa, osip i urtikarija zabilježeni su u manje od 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji
Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno u 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Pedijatrijski bolesnici s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg
Sigurnost ustekinumaba ispitana je u jednom ispitivanju faze 1 u trajanju do 240 tjedana i jednom ispitivanju faze 3 u trajanju do 52 tjedna, provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti. Profil sigurnosti u toj kohorti (n = 71) u načelu je bio sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

Otulfi je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja
Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunosnih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementom ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunosnoj funkciji; IL-12 stimulira prirodnoubilačke stanice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T-stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis i na Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija
Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokna polisaharidna cjepiva i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Plak psorijaza (Odrasli bolesnici)
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba je ispitana kod 1996 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Dodatno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje, sa zaslijepljenim procjeniteljem, usporedilo je ustekinumab s etanerceptom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili su im kontraindicirani ciklosporin, MTX ili PUVA.

Ispitivanje psorijaze 1 (PHOENIX 1) procijenilo je 766 bolesnika. 53% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4, nakon čega je slijedila ista doza lijeka svakih 12 tjedana. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu, primali su placebo u tjednima 0 i 4, potom su u tjednima 12 i 16, prešli na dobivanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg), nakon čega je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana. Bolesnici koji su prvotno randomizirani na ustekinumab i koji su ostvarili PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) odgovor 75 (PASI poboljšanje od barem 75% u odnosu na početnu vrijednost), ponovno su randomizirani i u tjednu 28 i u tjednu 40 kako bi dobili ili ustekinumab svakih 12 tjedana ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Bolesnicima koji su tijekom ponovne randomizacije u 40. tjednu svrstani u placebo skupinu, ponovno je započela primjena ustekinumaba, prema njihovom početnom planu doziranja, ako im je primijećen gubitak PASI poboljšanja od barem 50% u odnosu na prethodno ostvaren u 40. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 76 tjedana nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanje psorijaze 2 (PHOENIX 2) procijenilo je 1230 bolesnika. 61% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4 nakon čega je slijedila dodatna doza u 16. tjednu. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu po primitku placeba u tjednima 0 i 4, prešli su na primanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg) u tjednima 12 i 16. Svi bolesnici praćeni su do 52. tjedna nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanjem psorijaze 3 (ACCEPT) procijenjeno je 903 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili im je kontraindicirana druga sistemska terapija. Uspoređena je djelotvornost ustekinumaba s etanerceptom i procijenjena sigurnost ustekinumaba i etanercepta. Tijekom 12 tjednog, aktivnim lijekom kontroliranog dijela ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene etanerceptom (50 mg dva puta tjedno), ustekinumabom 45 mg u tjednima 0 i 4 ili ustekinumabom 90 mg u tjednima 0 i 4.

Početne značajke bolesti bile su uglavnom konzistentne između svih liječenih skupina u Ispitivanju psorijaze 1 i 2 s medijanom početnog PASI rezultata od 17 do 18 i medijanom početne zahvaćene površine tijela (engl. *Body Surface Area*, BSA) ≥ 20, medijanom indeksa dermatološke kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) od 10 do 12. Približno jedna trećina (Ispitivanje psorijaze 1) i jedna četvrtina (Ispitivanje psorijaze 2) ispitanika imala je psorijatični artritis (PsA). Slična težina bolesti primijećena je također i u Ispitivanju psorijaze 3.

Primarna mjera ishoda ovih ispitivanja bila je udio bolesnika koji su u tjednu 12 postigli odgovor na terapiju PASI 75 u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti Tablice 3 i 4).

Tablica 3. Sažetak kliničkog odgovora u Ispitivanju psorijaze 1 (PHOENIX 1) i Ispitivanju psorijaze 2 (PHOENIX 2)

	Tjedan 12 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)			Tjedan 28 3 doze (Tjedan 0, Tjedan 4 i Tjedan 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ispitivanje psorijaze 1					
Broj randomiziranih bolesnika	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ispitivanje psorijaze 2					
Broj randomiziranih bolesnika	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

a p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s placebom (PBO).

b PGA (engl. *Physician Global Assessment*) = Globalna procjena liječnika.

Tablica 4. Sažetak kliničkog odgovora u Tjednu 12 u Ispitivanju psorijaze 3 (ACCEPT)

	Ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta tjedno)	Ustekinumab 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)	
		45 mg	90 mg
Broj randomiziranih bolesnika	347	209	347
PASI 50 odgovor N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 odgovor N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 odgovor N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA pročišćenog ili minimalnog N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Broj bolesnika ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj bolesnika > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

a p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s etanerceptom.

b p = 0,012 za ustekinumab 45 mg u usporedbi s etanerceptom.

U Ispitivanju psorijaze 1, održavanje PASI vrijednosti 75 znatno je bolje uz kontinuirano liječenje u usporedbi s prekinutim liječenjem ($p < 0,001$). Slični rezultati uočeni su kod svake doze ustekinumaba. U 1. godini (52. tjedan), 89% bolesnika ponovno randomiziranih na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi sa 63% bolesnika ponovno randomiziranih na primanje placeba (prekid liječenja) ($p < 0,001$). U 18. mjesecu (76. tjedan), 84% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi s 19% bolesnika ponovno randomiziranih u placebo skupinu (prekid liječenja). U 3. godini (148. tjedan), 82% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75. U 5. godini (244. tjedan), 80% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je PASI odgovor 75.

Kod bolesnika koji su pri ponovnoj randomizaciji pripali placebo skupini i kojima je početni režim liječenja ustekinumabom ponovno iniciran nakon gubitka ≥ 50% PASI vrijednosti, nakon ponovnog početka terapije u roku od 12 tjedana, kod 85% bolesnika PASI odgovor iznosio je 75.

U Ispitivanju psorijaze 1, u tjednu 2 i tjednu 12, pokazano je značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) u svim skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanje se održalo kroz tjedan 28. Jednako tako, došlo je do značajnog poboljšanja u Ispitivanju psorijaze 2 u tjednu 4 i 12, a zadržalo se tijekom tjedna 24. U Ispitivanju psorijaze 1, poboljšanja psorijaze noktiju (indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*]), zbirnih rezultata fizičkih i mentalnih komponenti SF-36 i vizualno analogne skale (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) svrbeža, također su bila značajna u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom ako se usporedi s placebom. U Ispitivanju psorijaze 2, bolnička skala anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), te upitnik radnih ograničenja (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) također su se značajno poboljšali u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom.

Psorijatični artritis (PsA) (Odrasli bolesnici)
Za ustekinumab se pokazalo da poboljšava znakove i simptome, fizičku funkciju i kvalitetu života vezanu uz zdravlje, te da smanjuje stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u odraslih bolesnika s aktivnim PsA.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba procijenjena je kod 927 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim PsA (≥ 5 otečeni zglobovi i ≥ 5 bolni zglobovi) usprkos terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). U ovim ispitivanjima, PsA je bolesnicima dijagnosticiran prije najmanje 6 mjeseci. Uključeni su bolesnici svih podskupina PsA, uključujući poliartikularni artritis bez prisustva reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalnu interfalangealnu zahvaćenost (12%), te artritis mutilans (0,5%). Više od 70% u oba ispitivanja na početku je imalo entezitis, a 40% bolesnika daktilitis. Bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene ustekinumabom od 45 mg, 90 mg ili placebom, primijenjenim supkutano u 0. i 4. tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Oko 50% bolesnika nastavilo je liječenje stabilnom dozom MTX-a (≤ 25 mg/tjedan).

U ispitivanju PsA 1 (PSUMMIT I) i PsA 2 (PSUMMIT II), 80% odnosno 86% bolesnika, prethodno je bilo liječeno DMARD-ovima. U ispitivanju 1, prethodno liječenje anti-(TNF)α lijekovima nije bilo dozvoljeno. U Ispitivanju 2, većina bolesnika (58%, n = 180) prethodno je liječena s jednim ili više anti-TNFα lijekova, od kojih je preko 70% prekinulo anti-TNFα liječenje zbog neučinkovitosti ili netolerancije u bilo koje doba.

Znakovi i simptomi
Liječenje ustekinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerenju aktivnosti bolesti u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika koji su u 24. tjednu dostigli odgovor 20 prema Američkom reumatološkom društvu (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Ključni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 5 u nastavku.

Tablica 5 Broj bolesnika koji su dostigli klinički odgovor u ispitivanjima psorijatičnog artritisa 1 (PSUMMIT I) i 2 (PSUMMIT II) u 24. tjednu

	Ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			**Ispitivanje psorijatičnog artritisa 2**		
	placebo	**45 mg**	**90 mg**	**placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Broj randomiziranih bolesnika	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**

ACR 20 odgovor, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50 odgovor, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70 odgovor, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 odgovor, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI 90 odgovor, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Kombinirani PASI 75 i ACR 20 odgovor, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Broj bolesnika s ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Broj bolesnika s > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 odgovor, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Broje bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 odgovor, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c p = NS

d Broj bolesnika sa zahvaćenošću kože psorijazom ≥ 3% površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) na početku liječenja

Odgovori ACR 20, 50 i 70 su se nastavili poboljšavati ili su zadržani kroz 52 tjedna (PsA Ispitivanje 1 i 2) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1). U PsA Ispitivanju 1, odgovor ACR 20 u 100. tjednu postignuti su za 57% uz 45 mg odnosno 64% uz 90 mg. U PsA Ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. tjednu postignuti su za 47% uz 45 mg odnosno 48% uz 90 mg.

Udio bolesnika koji su dostigli modificirani odgovor PsA prema kriterijima PsARC (engl. *PsA response criteria*) bio je značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u odnosu na placebo u 24. tjednu PsARC odgovori zadržali su se kroz 52 i 100 tjedana. Veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom koji su na početku imali spondilitis sa perifernim artritisom, pokazali su 50% i 70%-tno poboljšanje u BASDAI bodovima (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) u usporedbi s placebo skupinom u 24. tjednu.

Odgovori zabilježeni u skupinama liječenim ustekinumabom bili su slični i u bolesnika koji su istodobno primali i u bolesnika koji nisu istodobno primali MTX, te su se održali kroz 52 i 100 tjedana. Bolesnici prethodno liječeni anti-TNFα lijekovima koji su primili ustekinumab dostigli su bolji odgovor u odnosu na placebo skupinu u 24. tjednu (ACR 20 odgovor u 24. tjednu za 45 mg odnosno 90 mg bio je 37% odnosno 34%, u usporedbi s placebom 15%; $p < 0,05$), a odgovori su se održali kroz 52 tjedna.

Kod bolesnika s entezitisom i/ili daktilitisom na početku liječenja u PsA ispitivanju 1, zabilježeno je značajno poboljšanje bodova za entezitis i daktilitis u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu. U PsA ispitivanju 2, značajno poboljšanje bodova za entezitis i poboljšanje

brojčane vrijednosti (nije bilo statistički značajno) bodova za daktilitis primijećeno je u skupini koja je primala ustekinumab od 90 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja bodova entezitisa i daktilitisa održali su se kroz 52 i 100 tjedana.

Radiografski odgovor
Strukturna oštećenja u obje šake i u stopalima bila su izražena kao promjena ukupnog van der Heijde-Sharp-ovog boda (vdH-S score), modificirano za PsA uz dodavanje distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Provedena je unaprijed integrirana analiza s kombiniranim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA Ispitivanja 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u usporedbi s placebom, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna u ukupnom modificiranom vdH-S bodu (srednja vrijednost ± SD bod bio je 0,97 ± 3,85 u placebo skupini u usporedbi s 0,40 ± 2,11 i 0,39 ± 2,40 u skupini s 45 mg ($p < 0,05$) odnosno 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba. Ovaj učinak bio je potaknut PsA Ispitivanjem 1. Smatra se da se učinak pokazao bez obzira na istovremeno uzimanje MTX, te se održao kroz 52 tjedna (integrirana analiza) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem
Bolesnici liječeni ustekinumabom, pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji koje je procijenjeno putem HAQ-DI upitnika (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje u HAQ-DI bodovima ≥ 0,3 od početne vrijednosti bio je značajno veći u skupinama koje su primale ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI bodova u odnosu na početne, održalo se kroz 52 i 100 tjedana.

Došlo je do značajnog poboljšanja DLQI bodova u skupinama koje su primale ustekinumab u usporedbi s placebom u 24. tjednu, koje se održalo kroz 52 i 100 tjedana. U PsA ispitivanju 2 zabilježeno je značajno poboljšanje u FACIT-F bodovima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) u skupinama koje su primale ustekinumab kada se uspoređuje s placebom u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje vezano uz umor (4 boda u FACIT-F) također je bilo značajno veće u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanja FACIT bodova održana su kroz 52 tjedna.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s juvenilnim idiopatskim artritisom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Pedijatrijska plak psorijaza
Ustekinumab je pokazao poboljšanje znakova i simptoma, te kvalitete života povezane sa zdravljem kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u dobi od 6 godina i starijih.

Adolescentni bolesnici (12 – 17 godina)
Djelotvornost ustekinumaba ispitivana je u 110 pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 12 do 17 godina u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (CADMUS). Bolesnici su bili randomizirani kako bi primili ili placebo (n = 37), ili preporučenu dozu ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; n = 36) ili polovinu preporučene doze ustekinumaba (n = 37) u obliku supkutane injekcije u 0. i 4. tjednu, a zatim je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana (q12w). U 12. tjednu, bolesnici liječeni placebom prešli su na primanje ustekinumaba.

Bolesnici s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću od najmanje 10%, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, su bili prikladni za ispitivanje. Približno 60% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 11% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90, promjenu u odnosu na početnu vrijednost dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), promjenu u odnosu na početnu vrijednost skale ukupnog rezultata PedsQL (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) u 12. tjednu. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom pokazali su značajno veće poboljšanje psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem, u usporedbi s placebom (Tablica 6).

Nakon prve primjene ispitivanog pripravka, svim bolesnicima je praćena djelotvornost liječenja do 52. tjedna. Udio bolesnika s PGA skor čist (0) ili minimalan (1) i udjelom postignutog PASI 75 pokazao je odvajanje skupina liječenih ustekinumabom i placebom prilikom prve posjete nakon početka liječenja u 4. tjednu, postižući maksimum do 12. tjedna. Poboljšanja u PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su kroz 52. tjedan (Tablica 6).

Tablica 6: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. i 52. tjednu

Ispitivanje pedijatrijske psorijaze (CADMUS) (dob od 12 do 17 godina)			
	12. tjedan		**52. tjedan**
	Placebo	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
Broj randomiziranih bolesnika	37	36	35
PGA			
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA čist (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 odgovor	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
PASI 90 odgovor	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
PASI 100 odgovor	1 (2,7%)	14 (38,9%)[a]	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 ili 1[b]	6 (16,2%)	18 (50,0%)[c]	20 (57,1%)
PedsQL			
Promjena u odnosu na početnu vrijednost Srednja vrijednost (SD) [d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$

[b] CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za procjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 indicira da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.

[c] $p = 0,002$

[d] PedsQL: PedsQL Zbroj ukupne skale je općenita mjera kvalitete života povezana sa zdravljem, razvijena za primjenu u djece i adolescenata. Za placebo skupinu u 12. tjednu, N = 36

[e] $p = 0,028$

Tijekom placebom kontroliranog razdoblja kroz 12. tjedan, djelotvornost u primarnoj mjeri ishoda (69,4% odnosno 67,6%) je općenito bila usporediva u obje skupine, s preporučenom dozom i s polovinom preporučene doze, premda je postojao dokaz o odgovoru na dozu za višu razinu kriterija učinkovitosti (npr. PGA čisti (0), PASI 90). Nakon 12. tjedna, djelotvornost je općenito bila više i bolje održana u skupini koja je primala preporučenu dozu u usporedbi sa skupinom koja je primala polovinu preporučene doze u kojoj je češće zabilježen skroman gubitak djelotvornosti prema kraju svakog 12 tjednog intervala primjene. Sigurnosni profil preporučene doze i polovine preporučene doze bili su usporedivi.

Djeca (6 – 11 godina)

Djelotvornost ustekinumaba ispitivala se u 44 pedijatrijska bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 6 do 11 godina u sklopu otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 3 s jednom ispitivanom skupinom (CADMUS Jr.). Bolesnici su bili liječeni preporučenom dozom ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; n = 44), koja se primjenjivala supkutanom injekcijom u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana.

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali PASI ≥ 12 i PGA ≥ 3 te zahvaćenost od najmanje 10% tjelesne površine i koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju. Približno 43% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 5% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su do 12. tjedna postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90 i promjenu vrijednosti dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (CDLQI) od početka ispitivanja do 12. tjedna. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom postigli su klinički značajna poboljšanja psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem (Tablica 7).

U svih je bolesnika praćena djelotvornost liječenja tijekom razdoblja do 52 tjedna nakon prve primjene ispitivanog lijeka. Udio bolesnika kod kojih je u 12. tjednu zabilježen PGA skor čist (0) ili minimalan (1) iznosio je 77,3%. Djelotvornost (koja se definirala kao PGA 0 ili 1) je opažena već u 4. tjednu, pri prvom posjetu nakon početka ispitivanja, a udio ispitanika koji su postigli PGA skor 0 ili 1 povećavao se do 16. tjedna, da bi se zatim održao na relativno stabilnoj razini do 52. tjedna. Poboljšanja PGA, PASI i CDLQI rezultata održala su se do 52. tjedna (Tablica 7).

Tablica 7: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. tjednu i 52. tjednu

Ispitivanje kod pedijatrijske psorijaze (CADMUS Jr.) (dob od 6 do 11 godina)		
	12. tjedan	**52. tjedan**
	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)
Uključeni bolesnici	44	41
PGA		
PGA čist (0) ili minimalan (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čist (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 odgovor	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 odgovor	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 odgovor	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI[a]		
Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali CDLQI > 1	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 ili 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za ocjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 znači da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgubili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (Tablica 8). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 8: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Preporučena doza ustekinumaba N = 249**	**Placebo N = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba N = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova

* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

a $p < 0,001$

b $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana** **N = 128†**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana** **N = 129†**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)

Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001[§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja

‡ Bolesnici u kojih je konvencinalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija

§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

c nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili s primjenom ustekinumaba, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna, ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija
Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule
U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u odnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost
Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću ustekinumaba, osim u bolesnika s Crohnovom bolesti, kod kojih nije opažena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocijenjene su u 48 pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg u interim analizi multicentričnog ispitivanja faze 3 (UNITI-Jr) za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (što se definiralo kao pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI] > 30) do 52. tjedna liječenja (8 tjedana uvodnog liječenja i 44 tjedna terapije održavanja). Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su neadekvatan odgovor na prethodnu biološku ili konvencionalnu terapiju za Crohnovu bolest ili nisu podnosili takvu terapiju. Ispitivanje je uključivalo otvoreno uvodno liječenje jednom intravenskom dozom ustekinumaba od približno 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2), nakon čega je slijedila randomizirana, dvostruko slijepa terapija održavanja ustekinumabom u dozi od 90 mg primijenjenim supkutano svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Rezultati za djelotvornost
Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je klinička remisija u 8. tjednu uvodnog liječenja (definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju iznosio je 52,1% (25/48), što je usporedivo s rezultatom opaženim u ispitivanjima ustekinumaba faze 3 u odraslih bolesnika.

Klinički odgovor opažen je već u 3. tjednu. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu (koji se definirao kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za > 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30) iznosio je 93,8% (45/48).

U Tablici 10 prikazane su analize sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja.

Tablica 10: Sažetak sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja

	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 23	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 25**	**Ukupan broj bolesnika N = 48**
Klinička remisija[*]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida[§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji u 8. tjednu uvodnog liječenja[*]	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinički odgovor[†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odgovor[£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

*	Klinička remisija definirana je kao PCDAI rezultat ≤10 bodova.
§	Remisija bez primjene kortikosteroida definirana je kao PCDAI rezultat ≤10 bodova bez primjene kortikosteroida najmanje 90 dana prije 44. tjedna terapije održavanja.
†	Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za ≥12.5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30.
£	Endoskopski odgovor definiran je kao smanjenje SES-CD rezultata za ≥50% ili SES-CD rezultata ≤2 u bolesnika kojima je početni SES-CD rezultat iznosio ≥3.

Prilagodba učestalosti doziranja
Bolesnici koji su ušli u režim održavanja i doživjeli gubitak odgovora (engl. *loss of response*, LOR) na temelju PCDAI rezultata ispunjavali su uvjete za prilagodbu doze. Bolesnici su ili prebačeni s liječenja svakih 12 tjedana na svakih 8 tjedana ili su ostali na liječenju svakih 8 tjedana (lažna prilagodba). U 2 bolesnika doza je prilagođena kraćem intervalu doziranja. U tih je bolesnika klinička remisija postignuta u 100% (2/2) bolesnika 8 tjedana nakon prilagodbe doze.

Sigurnosni profil režima uvodne doze i oba režima održavanja doze u pedijatrijskoj populaciji tjelesne težine od najmanje 40 kg usporediv je s onim utvrđenim u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.8).

Upalni biološki biljezi u serumu i fecesu
Srednja vrijednost promjene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina od početka ispitivanja do 44. tjedna terapije održavanja iznosila je -11,17 mg/l (24,159) odnosno -538,2 mg/kg (1271,33).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Ukupni rezultati upitnika IMPACT-III i rezultati za sve poddomene (crijevni simptomi, sistemski simptomi povezani s umorom i blagostanje) pokazali su klinički značajna poboljšanja nakon 52 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Medijan vremena za dostizanje maksimalne serumske koncentracije (t_{max}) bio je 8,5 dana nakon jedne 90 mg supkutane primjene kod zdravih ispitanika. Medijan t_{max} vrijednosti ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene 45 mg ili 90 mg kod bolesnika sa psorijazom mogle su se usporediti s onima uočenim kod zdravih ispitanika.
Procijenjena apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene bila je 57,2% kod bolesnika sa psorijazom.

Distribucija
Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika sa psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija
Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija
Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika sa psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa. U farmakokinetičkoj analizi populacije, prividan klirens (CL/F) i prividan volumen distribucije (V/F) bili su 0,465 l/dan odnosno 15,7 l, kod bolesnika sa psorijazom. Spol nije utjecao na CL/F ustekinumaba. Farmakokinetičke analize populacije pokazale su da postoji trend prema višem klirensu ustekinumaba kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela ustekinumaba.

Linearnost doza
Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ili nakon jedne supkutane primjene pri dozama koje se kreću od približno 24 mg do 240 mg kod bolesnika sa psorijazom.

Jednokratna doza u odnosu na višekratno doziranje
Profili vremena serumske koncentracije ustekinumaba općenito su bili predvidljivi nakon jednokratne ili višekratne supkutane primjene. U bolesnika sa psorijazom, stabilne serumske koncentracije ustekinumaba ostvarene su do tjedna 28 nakon početnih supkutanih doza u tjednima 0 i 4, nakon čega su slijedile doze svakih 12 tjedana. Medijan stabilne najniže koncentracije kretao se od 0,21 µg/ml do 0,26 µg /ml (45 mg) te od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Nije bilo očite akumulacije u serumskoj koncentraciji ustekinumaba tijekom vremena kada se davao supkutano svakih 12 tjedana.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. tjednu, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primijenjena svakih 8 ili 12 tjedana. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. U bolesnika s Crohnovom bolesti medijan najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml i od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml za 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana odnosno svakih 12 tjedana. Najniže razine ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koje su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana bile su povezane s višim stopama kliničke remisije u usporedbi s najnižim razinama u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 tjedana.

Utjecaj težine na farmakokinetiku
U farmakokinetičkoj analizi populacije koristeći podatke bolesnika sa psorijazom, utvrđeno je da je tjelesna težina najznačajnija kovarijata koja utječe na klirens ustekinumaba. Medijan CL/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 55% viši u usporedbi s bolesnicima s težinom ≤ 100 kg. Medijan V/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 37% viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan najniže serumske koncentracije ustekinumaba kod bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 90 mg mogla se usporediti s bolesnicima niže tjelesne težine (≤ 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 45 mg. Slični rezultati dobiveni su konfirmatornom farmakokinetičkom analizom populacije, koristeći podatke bolesnika sa psorijatičnim artritisom.

Prilagodba učestalosti primjene lijeka
Prema opaženim podacima i populacijskim farmakokinetičkim analizama, među bolesnicima s Crohnovom bolesti randomizirani ispitanici koji su izgubili odgovor na liječenje imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu tijekom vremena u usporedbi s ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Crohnove je bolesti prilagodba doziranja s 90 mg svakih 12 tjedana na 90 mg svakih 8 tjedana bila povezana s povišenjem najnižih serumskih koncentracija ustekinumaba i popratnim povećanjem djelotvornosti.

Posebne populacije
Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.
Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih bolesnika.

Farmakokinetika ustekinumaba bila je općenito usporediva kod bolesnika sa psorijazom azijskog i ne-azijskog porijekla.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

U farmakokinetičkoj analizi populacije, nije bilo naznaka o učinku duhana ili alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Bioraspoloživost ustekinumaba nakon primjene putem štrcaljke ili napunjene brizgalice bila je usporediva.

Serumske koncentracije ustekinumaba kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina sa psorijazom, liječenih preporučenom dozom koja se temelji na tjelesnoj težini, općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji bolesnika sa psorijazom liječenih dozom za odrasle.

Serumske koncentracije ustekinumaba kod pedijatrijskih bolesnika sa psorijazom u dobi od 12 do 17 godina (CADMUS) liječenih s pola preporučene doze temeljene na tjelesnoj težini bile su općenito niže od onih kod odraslih bolesnika.

Serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg bile su usporedive s onima u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti.

Regulacija enzima CYP450
Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju ljudskih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/ml nisu utjecali na promjenu aktivnosti ljudskih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Razine doza u ispitivanjima na životinjama bile su približno 45 puta više od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika sa psorijazom i rezultirale su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
polisorbat 80 (E 433)
saharoza
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
18 mjeseci

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
18 mjeseci

Pojedinačne napunjene brizgalice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena brizgalica prvi put izvađena iz hladnjaka. U bilo kojem trenutku prije isteka ovog razdoblja, lijek se može jednom vratiti u hladnjak i tamo čuvati do isteka roka valjanosti. Brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije, potrebno je baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (vidjeti dio 6.3).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
0,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom veličine 29G / 13 mm *(Thin-Wall)* od nehrđajućeg čelika, pokrovom igle koji ne sadrži lateks i čepom klipa od bromobutilne gume, koja je uklopljena u napunjenu brizgalicu.

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
1 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa 1, s pričvršćenom iglom veličine 29G / 13 mm *(Thin-Wall)* od nehrđajućeg čelika, pokrovom igle koji ne sadrži lateks i čepom klipa od bromobutilne gume, koja je uklopljena u napunjenu brizgalicu.

Otulfi je dostupan u pakiranju s 1 napunjenom brizgalicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina lijeka Otulfi u napunjenoj brizgalici ne smije se tresti. Prije supkutane primjene otopinu treba vizualno pregledati radi moguće prisutnosti vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago smeđežuta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Ovaj izgled nije neobičan za proteinske otopine. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice. Prije primjene, mora se omogućiti da Otulfi dosegne sobnu temperaturu (približno 45 minuta). Detaljne upute za korištenje dane su u uputi o lijeku.

Otulfi ne sadrži konzervanse, stoga se svaka neupotrijebljena količina lijeka koja je preostala u brizgalici ne smije primijeniti. Otulfi se isporučuje u obliku sterilne otopine u napunjenoj brizgalici za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
EU/1/24/1863/005

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/24/1863/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. rujna 2024

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21
88471 Laupheim
Njemačka

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (130 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
130 mg/26 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/24/1863/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE (130 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.
Ne tresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

130 mg/26 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI BOČICE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, polisorbat 80, voda za injekcije, kloridna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
45 mg/0,5 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1863/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Otulfi 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, polisorbat 80, voda za injekcije, kloridna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
45 mg/0,5 ml
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Datum bacanja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/24/1863/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Otulfi 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otulfi 45 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, polisorbat 80, voda za injekcije, kloridna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
90 mg/1 ml
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Datum bacanja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana,

ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/24/1863/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Otulfi 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otulfi 90 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

90 mg/1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE BRIZGALICE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, polisorbat 80, voda za injekcije, kloridna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
45 mg/0,5 ml
1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Datum vađenja iz hladnjaka:_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/24/1863/005

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Otulfi 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE BRIZGALICE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otulfi 45 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE BRIZGALICE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, polisorbat 80, voda za injekcije, kloridna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
90 mg/1 ml
1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Datum vađenja iz hladnjaka:_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/24/1863/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Otulfi 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE BRIZGALICE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otulfi 90 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

90 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Otulfi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi
3. Kako će Vam se davati Otulfi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Otulfi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Otulfi i za što se koristi

Što je Otulfi
Otulfi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Otulfi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunosnog sustava.

Za što se Otulfi koristi
Otulfi se koristi za liječenje sljedeće upalne bolesti:
- umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Otulfi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi

Nemojte primjenjivati Otulfi
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Otulfi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Otulfi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Otulfi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Otulfi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Otulfi, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab**. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Otulfi oslabljuju dio imunosnog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju ili ako imate abnormalne otvore na koži (fistule)**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunosnog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Otulfi nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Otulfi utjecati na njih
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Otulfi se ne preporučuje za primjenu u djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Otulfi
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Otulfi.

- ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o liječenju lijekom Otulfi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Otulfi i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Otulfi, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Ustekinumab može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Otulfi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Otulfi - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Otulfi sadrži natrij
Otulfi sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije nego Vam se primijeni, Otulfi se miješa s otopinom koja sadrži natrij. Razgovarajte s liječnikom ako ste na dijeti koja zahtijeva nizak unos natrija.

Otulfi sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 26 ml, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako će Vam se davati Otulfi

Otulfi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Crohnove bolesti.

Lijek Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primijenit će Vam liječnik, putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu) tijekom najmanje jednog sata. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Otulfi primjenjuje
Liječnik će odrediti koju dozu lijeka Otulfi trebate primiti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
- Liječnik će za Vas odabrati preporučenu dozu za infuziju u venu temeljem Vaše tjelesne težine.

Vaša tjelesna težina	Doza
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Nakon početne doze u venu, dobit ćete sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) 8 tjedana kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Djeca s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg
- Liječnik će za Vas odabrati preporučenu dozu za infuziju u venu temeljem Vaše tjelesne težine.

Vaša tjelesna težina	Doza
≥40 kg do 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Nakon početne doze u venu, dobit ćete sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) 8 tjedana kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje Otulfi
Prvu dozu lijeka Otulfi za liječenje Crohnove bolesti daje liječnik u obliku infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu).
Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni lijeka Otulfi.

Ako ste zaboravili primijeniti Otulfi
Ako zaboravite ili propustite doći na zakazanu primjenu doze lijeka, kontaktirajte svog liječnika i ponovno dogovorite posjetu.

Ako prestanete primjenjivati Otulfi
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Otulfi. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija”) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, usta ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

Reakcije povezane s infuzijom – Ako se liječite zbog Crohnove bolesti, prva doza lijeka Otulfi daje se putem infuzije kap po kap (drip) u venu (infuzija u venu). Neki bolesnici su doživjeli ozbilju alergijsku reakciju tijekom infuzije ustekinumaba.

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su

kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Otulfi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- Infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis") je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Otulfi može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunosnim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Otulfi. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili smetenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Otulfi dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus")
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice

- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica” ili „Bellova paraliza”), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Otulfi

- Lijek Otulfi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se u bolnici ili na klinici i bolesnik ga neće morati čuvati ili rukovati s njime.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte tresti bočice lijeka Otulfi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja”).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.
- Ako je uništen zaštitni poklopac.

Otulfi je samo za jednokratnu upotrebu. Sva razrijeđena otopina za infuziju ili sav neiskorišten lijek koji je preostao u bočici i štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Otulfi sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml otopine.

- Pomoćne tvari su: EDTA dinatrijeva sol dihidrat (E385), L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbat 80 (E 433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja
Otulfi je bistri, bezbojni do blago smeđežuti koncentrat za otopinu za infuziju. Isporučuje se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj bočici od 30 ml. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

Proizvođač
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austrija

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost:

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za razrjeđivanje:

Otulfi koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti, pripremiti i primijeniti putem infuzije zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

1. Izračunajte dozu i broj bočica lijeka Otulfi koje trebate na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 3, Tablicu 1 i Tablicu 2). Jedna bočica lijeka Otulfi od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba.
2. Izvucite i uklonite volumen 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice od 250 ml, jednak volumenu lijeka Otulfi koji će se dodati (uklonite po 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka Otulfi koju trebate, za 2 bočice - uklonite 52 ml, za 3 bočice - uklonite 78 ml, za 4 bočice - uklonite 104 ml).
3. Izvucite 26 ml lijeka Otulfi iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Konačni volumen u infuzijskoj vrećici trebao bi biti 250 ml. Lagano promiješajte.
4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije infuzije. Nemojte koristiti ako uočite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom razdoblja od najmanje jednog sata. Jednom kada je razrijeđena, primjenu infuzije potrebno je završiti unutar 24 sata od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici.
6. Koristite isključivo infuzijski set s linijskim sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom vezanja proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Čuvanje

Ukoliko je potrebno, razrijeđena infuzijska otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi. Primjenu infuzije potrebno je završiti unutar 24 sata od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici. Nemojte zamrzavati.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Otulfi 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Otulfi, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Otulfi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi
3. Kako primjenjivati Otulfi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Otulfi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Otulfi i za što se koristi

Što je Otulfi
Otulfi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Otulfi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunosnog sustava.

Za što se Otulfi koristi
Otulfi se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- psorijatični artritis – u odraslih
- umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Otulfi će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Otulfi se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Otulfi se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Otulfi radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Otulfi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi

Nemojte primjenjivati Otulfi
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Otulfi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Otulfi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Otulfi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Otulfi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Otulfi, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab**. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Otulfi oslabljuju dio imunosnog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunosnog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Otulfi nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Otulfi utjecati na njih
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Otulfi se ne preporučuje za primjenu kod djece sa psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina sa psorijatičnim artritisom, jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Otulfi
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Otulfi.
- ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o liječenju lijekom Otulfi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Otulfi i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Otulfi, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Ustekinumab može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Otulfi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek Otulfi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Otulfi - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Otulfi sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 0,5 ml, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju

alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Otulfi

Otulfi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika s iskustvom u liječenju stanja za koja je Otulfi namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Otulfi primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Otulfi potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Otulfi. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu („supkutano").
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji
Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Otulfi koju je potrebno injicirati kako bi se primijenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ako je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka Otulfi po kilogramu tjelesne težine.
- Ako je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Otulfi.
- Ako je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Otulfi.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine od najmanje 40 kg
Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Otulfi
- Otulfi se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano"). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka Otulfi mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim, u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka Otulfi. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku u tehnici primjene potkožne injekcije lijeka Otulfi (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Otulfi injekcijom pogledajte dio „Upute za primjenu" na

kraju ove upute o lijeku.
Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Otulfi nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Otulfi od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Otulfi
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Otulfi
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Otulfi. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija") su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, usta ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Otulfi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis") je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Otulfi može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunosnim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Otulfi. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi

- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili smetenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Otulfi dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus”)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica” ili „Bellova paraliza”), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Otulfi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte tresti bočice lijeka Otulfi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP" / „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja").
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.
- Ako je uništen zaštitni poklopac.

Otulfi je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u bočici potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Otulfi sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, polisorbat 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije i kloridna kiselina (za podešavanje pH).

Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja
Otulfi je bistra, bezbojna do blago smeđežuta otopina za injekciju. Isporučuje se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj bočici od 3 ml. Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

Proizvođač
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austrija

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.

Upute za primjenu

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju lijeka Otulfi davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Otulfi. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

- Nemojte miješati Otulfi s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti bočice lijeka Otulfi. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

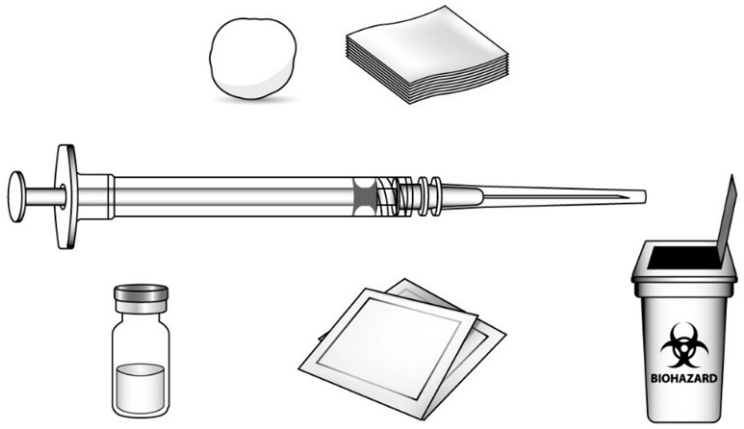
1. Provjerite količinu bočica i pripremite pribor:
Uzmite bočicu (bočice) iz hladnjaka. Ostavite bočicu da odstoji oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije.

Provjerite bočicu (bočice) kako biste bili sigurni:

- da je količina bočica i jačina lijeka ispravna
  - Ako je Vaša doza 45 mg ili manja, dobit ćete jednu bočicu lijeka Otulfi od 45 mg.
  - Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete dvije bočice lijeka Otulfi od 45 mg i trebat ćete si dati dvije injekcije. Za te injekcije odaberite dva različita mjesta primjene (na primjer jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i primijenite injekcije točno jednu za drugom. Za svaku injekciju koristite novu iglu i štrcaljku.
- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da bočica nije oštećena, a zaštitni poklopac nije slomljen
- da je otopina u bočici bistra, bezbojna do blago smeđežuta
- da otopina nije promijenila boju, nije zamućena i ne sadrži strane čestice
- da otopina nije smrznuta.

Djeca s pedijatrijskom psorijazom čija je tjelesna težina manja od 60 kilograma, trebaju dozu manju od 45 mg. Budite sigurni da znate odgovarajuću količinu (volumen) koju treba izvaditi iz bočice i tip štrcaljke potreban za doziranje. Ukoliko ne znate potrebnu količinu ili tip štrcaljke, obratite se zdravstvenom radniku za daljnje upute.

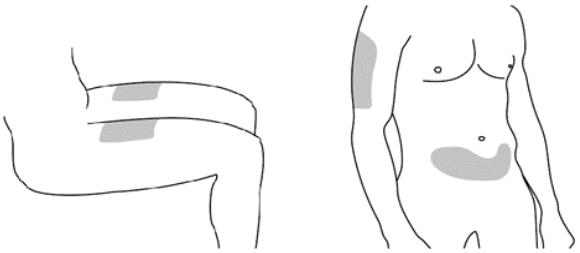
Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje štrcaljku, iglu, antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte Sliku 1).



Slika 1

2. Odaberite i pripremite mjesta za primjenu injekcije:
Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte Sliku 2)

- Otulfi se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primjeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.
- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.



*Površine obojene sivo preporučena su mjesta primjene injekcije.

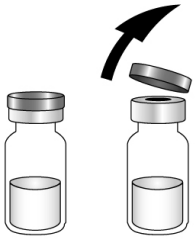
Slika 2

Pripremite mjesta primjene injekcije

- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- Nemojte ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije.

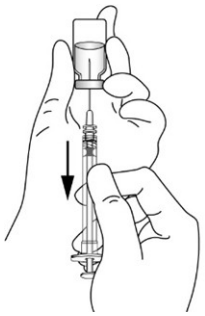
3. Pripremite dozu:

- Skinite poklopac s vrha bočice (pogledajte Sliku 3)



Slika 3

- Nemojte ukloniti čep.
- Očistite čep antiseptičkom maramicom.
- Stavite bočicu na ravnu površinu.
- Uzmite štrcaljku i uklonite poklopac igle.
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne neku površinu.
- Gurnite iglu kroz gumeni čep.
- Okrenite bočicu i štrcaljku naopako.
- Povucite klip štrcaljke kako bi napunili štrcaljku s količinom tekućine iz bočice koju Vam je propisao liječnik.
- Važno je da je igla uvijek u tekućini. Na taj način se sprječava stvaranje mjehurića u štrcaljki (pogledajte Sliku 4).



Slika 4

- Izvucite iglu iz bočice.

- Držite štrcaljku s iglom prema gore kako biste vidjeli ima li unutra mjehurića zraka.
- Ako ima mjehurića zraka, lagano lupkajte postrance dok mjehurići zraka ne odu do vrha štrcaljke (pogledajte Sliku 5).



Slika 5

- Zatim pritišćite klip dok se ne ukloni sav zrak (ali ne i tekućina).
- Nemojte odložiti štrcaljku ili dopustiti da igla da bilo što dotakne.

4. Primijenite dozu:
- Nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Kožu nemojte jako stisnuti.
- Uvucite iglu u/pod uhvaćeni nabor kože.
- Pritišćite klip štrcaljke palcem koliko ide, sve dok cijela količina tekućine ne bude ubrizgana. Gurajte polagano i ravnomjerno i dalje lagano držeći uhvaćeni nabor kože.
- Kada je klip pritisnut do kraja, izvucite iglu iz kože i pustite kožu.

5. Nakon injekcije:
- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:
- Upotrijebljene štrcaljke i igle moraju se odložiti u spremnik koji se ne može probušiti, poput spremnika za oštre predmete. Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene igle i štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima.
- Prazne bočice, antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Otulfi, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Otulfi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi
3. Kako primjenjivati Otulfi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Otulfi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Otulfi i za što se koristi

Što je Otulfi
Otulfi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Otulfi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunosnog sustava.

Za što se Otulfi koristi
Otulfi se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- psorijatični artritis – u odraslih
- umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Otulfi će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Otulfi se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Otulfi se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od

6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Otulfi radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Otulfi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi

Nemojte primjenjivati Otulfi
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Otulfi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Otulfi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Otulfi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Otulfi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Otulfi, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab**. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Otulfi oslabljuju dio imunosnog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na injekciju lijeka Otulfi –** Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za prepoznavanje znakova alergijske reakcije.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunosnog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Otulfi nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.

- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Otulfi utjecati na njih
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Otulfi se ne preporučuje za primjenu kod djece sa psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina sa psorijatičnim artritisom, jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Otulfi
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Otulfi.
- ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o liječenju lijekom Otulfi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Otulfi i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Otulfi, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Ustekinumab može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Otulfi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek Otulfi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Otulfi - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Otulfi sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 0,5 ml, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Otulfi

Otulfi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika s iskustvom u liječenju stanja za koja je Otulfi namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Otulfi primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Otulfi potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Otulfi. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu („supkutano").
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji
Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Otulfi koju je potrebno injicirati kako bi se primijenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ako je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Otulfi.
- Ako je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Otulfi.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine od najmanje 40 kg
Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Otulfi
- Otulfi se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano"). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka Otulfi mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.

- Međutim, u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka Otulfi. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku u tehnici primjene potkožne injekcije lijeka Otulfi (samoprimjena). Preporučuje se da djeci u dobi od 6 i više godina Otulfi primjenjuje zdravstveni radnik ili njegovatelj nakon odgovarajuće obuke.
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Otulfi injekcijom pogledajte dio „Upute za primjenu" na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Otulfi nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Otulfi od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Otulfi
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Otulfi
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Otulfi. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija") su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, usta ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Otulfi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis") je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Otulfi može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunosnim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su

prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Otulfi. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili smetenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Otulfi dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus”)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica” ili „Bellova paraliza”), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim

kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Otulfi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke lijeka Otulfi također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene štrcaljke (datum kada napunjenu štrcaljku treba baciti). Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka držala na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije, potrebno je baciti.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Otulfi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP” / „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja”).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

Otulfi je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Otulfi sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, polisorbat 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije i kloridna kiselina (za podešavanje pH).

Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja
Otulfi je bistra, bezbojna do blago smeđežuta otopina za injekciju. Isporučuje se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml. Jedna

napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

Proizvođač
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austrija

Ova uputa je zadnji put revidirana u

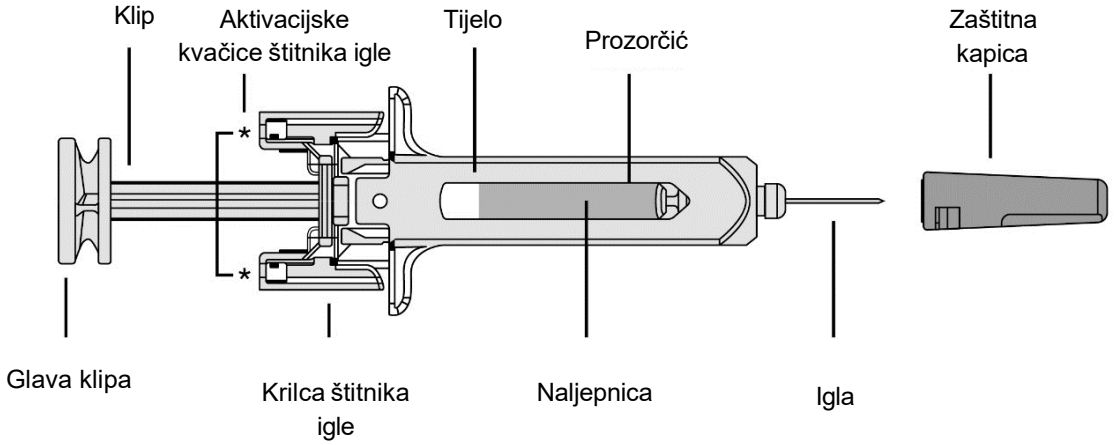
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.

Upute za primjenu injekcije

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju lijeka Otulfi davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Otulfi. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije. Preporučuje se da djeci u dobi od 6 i više godina Otulfi primjenjuje zdravstveni radnik ili njegovatelj nakon odgovarajuće obuke.

- Nemojte miješati Otulfi s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Otulfi. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

Slika 1 prikazuje kako izgleda napunjena štrcaljka.



Slika 1

1. Provjerite količinu napunjenih štrcaljki i pripremite pribor:

Priprema za primjenu napunjene štrcaljke

- Uzmite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) iz hladnjaka. Ostavite napunjenu štrcaljku da odstoji izvan kutije oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije. Nemojte uklanjati zaštitnu kapicu s igle na štrcaljki dok čekate da temperatura štrcaljke dosegne sobnu temperaturu.
- Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke sa zaštitnom kapicom igle okrenutom prema gore
- Nemojte držati štrcaljku za glavu klipa, klip, krilca štitnika igle ili zaštitnu kapicu igle
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Ne uklanjajte zaštitnu kapicu s igle napunjene štrcaljke dok ne dođete do koraka u uputi kada je vrijeme za njeno uklanjanje
- Nemojte dirati aktivacijske kvačice štitnika igle (označene zvjezdicama * na Slici 1) kako biste spriječili prijevremeno pokrivanje igle štitnikom igle
- Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu.

Provjerite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) kako biste bili sigurni

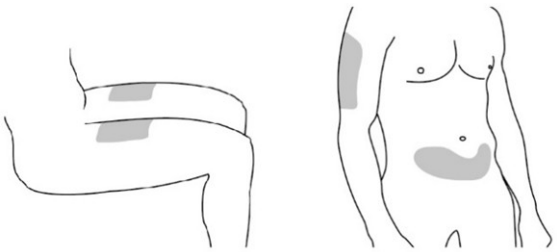
- da je količina napunjenih štrcaljki i jačina lijeka ispravna
  - Ako je Vaša doza 45 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku lijeka Otulfi od 45 mg.
  - Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete dvije napunjene štrcaljke lijeka Otulfi od 45 mg i trebat ćete si dati dvije injekcije. Za te injekcije odaberite dva različita mjesta primjene (npr. jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i primijenite injekcije točno jednu za drugom.
- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da napunjena štrcaljka nije oštećena
- da je otopina u napunjenoj štrcaljki bistra i bezbojna do blago smeđežuta
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije promijenila boju, nije zamućena ili ne sadrži strane čestice
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije smrznuta.

Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

2. Odaberite i pripremite mjesta za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte Sliku 2)

- Otulfi se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primjeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.
- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.



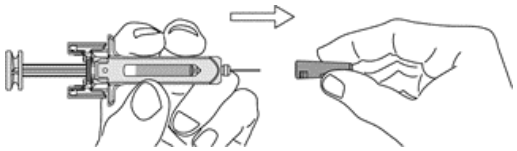
Slika 2. Sivo označena područja preporučena su mjesta primjene injekcije

Pripremite mjesta primjene injekcije

- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.

- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- **Nemojte** ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije.

3. Uklonite zaštitnu kapicu igle (pogledajte sliku 3):
- Zaštitnu kapicu igle **ne** smijete uklanjati dok niste spremni za primjenu doze lijeka
- Uzmite napunjenu štrcaljku, držite tijelo štrcaljke jednom rukom
- Povucite zaštitnu kapicu s igle tako da ju ravno povučete s igle i bacite ju. Dok to radite, nemojte dirati klip štrcaljke



Slika 3

- Možda ćete primijetiti mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki ili kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno i ne treba se uklanjati
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne bilo koju površinu.
- Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala bez zaštitne kapice igle. Ako se to dogodi, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika
- Primijenite dozu odmah nakon uklanjanja zaštitne kapice s igle.

4. Primijenite dozu:
- Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom koristeći srednji prst i kažiprst, te stavite palac na vrh glave klipa, a drugom rukom nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Nemojte jako stisnuti
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Jednim brzim pokretom uvedite iglu pod kožu, koliko ide (pogledajte sliku 4).



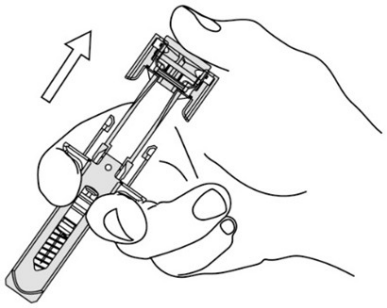
Slika 4

- Primjenite cijelu količinu lijeka gurajući klip, sve dok glava klipa ne bude potpuno između krilaca štitnika igle (pogledajte sliku 5).



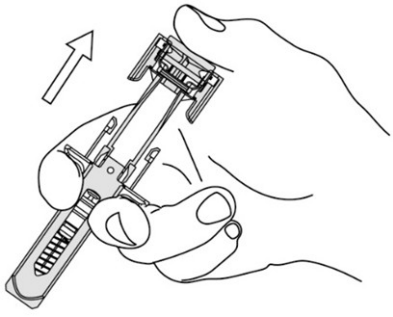
Slika 5

- Kada je klip pritisnut do kraja, nastavite pritiskati glavu klipa, izvucite iglu i pustite kožu (pogledajte sliku 6).



Slika 6

- Polako maknite palac s glave klipa štrcaljke i pustite da se prazna štrcaljka povuče prema gore sve dok cijela igla ne bude prekrivena štitnikom igle, kao što je prikazano na slici 7:



Slika 7

5. Nakon injekcije:

- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:

- Upotrijebljene štrcaljke moraju se odložiti u spremnik koji se ne može probušiti, poput spremnika za oštre predmete (pogledajte sliku 8). Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima
- Antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.



Slika 8

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Otulfi, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Otulfi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi
3. Kako primjenjivati Otulfi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Otulfi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Otulfi i za što se koristi

Što je Otulfi
Otulfi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Otulfi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunosnog sustava.

Za što se Otulfi koristi
Otulfi se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- psorijatični artritis – u odraslih
- umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Otulfi će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Otulfi se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Otulfi se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Otulfi radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Otulfi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi

Nemojte primjenjivati Otulfi
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Otulfi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Otulfi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Otulfi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Otulfi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Otulfi, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab**. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Otulfi oslabljuju dio imunosnog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na injekciju lijeka Otulfi –** Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za prepoznavanje znakova alergijske reakcije.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunosnog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Otulfi nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Otulfi utjecati na njih

- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Otulfi se ne preporučuje za primjenu kod djece sa psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina sa psorijatičnim artritisom, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Otulfi
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Otulfi.
- ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o liječenju lijekom Otulfi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Otulfi i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Otulfi, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Ustekinumab može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Otulfi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Otulfi - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Otulfi sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Otulfi

Otulfi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika s iskustvom u liječenju stanja za koja je Otulfi namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Otulfi primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Otulfi potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Otulfi. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenite će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu („supkutano").
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji
Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Otulfi koju je potrebno injicirati kako bi se primijenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ako je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Otulfi.
- Ako je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Otulfi.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine od najmanje 40 kg
Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Otulfi
- Otulfi se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano"). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka Otulfi mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim, u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka Otulfi. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku u tehnici primjene potkožne injekcije lijeka Otulfi (samoprimjena). Preporučuje se da djeci u dobi od 6 i više godina Otulfi primjenjuje

zdravstveni radnik ili njegovatelj nakon odgovarajuće obuke.
- Za upute o tome kako ćete primijeniti lijek Otulfi injekcijom pogledajte dio „Upute za primjenu" na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Otulfi nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Otulfi od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Otulfi
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Otulfi
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Otulfi. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija ") su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, usta ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Otulfi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis") je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Otulfi može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunosnim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Otulfi. Ti znakovi uključuju:

- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili smetenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Otulfi dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus”)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica” ili „Bellova paraliza”), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Otulfi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke lijeka Otulfi također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene štrcaljke (datum kada napunjenu štrcaljku treba baciti). Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka držala na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije, potrebno je baciti.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Otulfi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP” / „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja”).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

Otulfi je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Otulfi sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, polisorbat 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije i kloridna kiselina (za podešavanje pH).

Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja
Otulfi je bistra, bezbojna do blago smeđežuta otopina za injekciju. Isporučuje se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

Proizvođač
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austrija

Ova uputa je zadnji put revidirana u

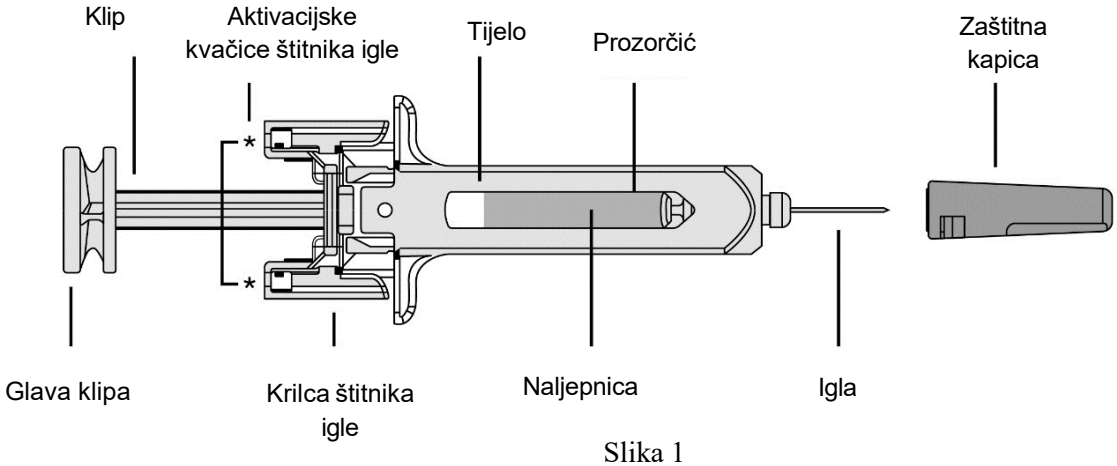
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.

Upute za primjenu injekcije

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju lijeka Otulfi davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Otulfi. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije. Preporučuje se da djeci u dobi od 6 i više godina Otulfi primjenjuje zdravstveni radnik ili njegovatelj nakon odgovarajuće obuke.

- Nemojte miješati Otulfi s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Otulfi. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

Slika 1 prikazuje kako izgleda napunjena štrcaljka.



Slika 1

1. Provjerite količinu napunjenih štrcaljki i pripremite pribor:

Priprema za primjenu napunjene štrcaljke

- Uzmite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) iz hladnjaka. Ostavite napunjenu štrcaljku da odstoji izvan kutije oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije. Nemojte uklanjati zaštitnu kapicu s igle na štrcaljki dok čekate da temperatura štrcaljke dosegne sobnu temperaturu.
- Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke sa zaštitnom kapicom igle okrenutom prema gore
- Nemojte držati štrcaljku za glavu klipa, klip, krilca štitnika igle ili zaštitnu kapicu igle
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Ne uklanjajte zaštitnu kapicu s igle napunjene štrcaljke dok ne dođete do koraka u uputi kada je vrijeme za njeno uklanjanje
- Nemojte dirati aktivacijske kvačice štitnika igle (označene zvjezdicama * na Slici 1) kako biste spriječili prijevremeno pokrivanje igle štitnikom igle
- Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu.

Provjerite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) kako biste bili sigurni

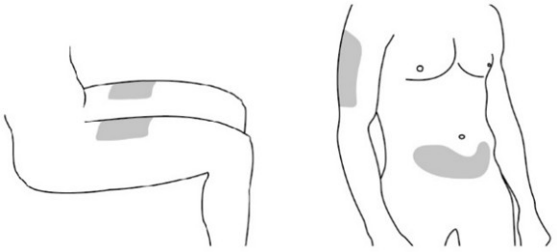
- da je količina napunjenih štrcaljki i jačina lijeka ispravna
  - Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku lijeka Otulfi od 90 mg.
- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da napunjena štrcaljka nije oštećena
- da je otopina u napunjenoj štrcaljki bistra i bezbojna do blago smeđežuta
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije promijenila boju, nije zamućena ili ne sadrži strane čestice
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije smrznuta.

Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

2. Odaberite i pripremite mjesta za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte Sliku 2)

- Otulfi se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primjeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.
- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.



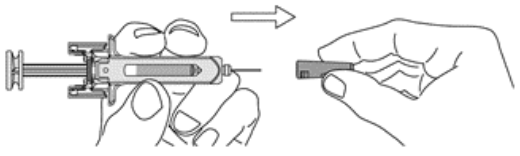
Slika 2. Sivo označena područja preporučena su mjesta primjene injekcije

Pripremite mjesta primjene injekcije

- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- **Nemojte** ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije.

3. Uklonite zaštitnu kapicu igle (pogledajte sliku 3):

- Zaštitnu kapicu igle ne smijete uklanjati dok niste spremni za primjenu doze lijeka
- Uzmite napunjenu štrcaljku, držite tijelo štrcaljke jednom rukom
- Povucite zaštitnu kapicu s igle tako da ju ravno povučete s igle i bacite ju. Dok to radite, nemojte dirati klip štrcaljke



Slika 3

- Možda ćete primijetiti mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki ili kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno i ne treba se uklanjati
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne bilo koju površinu.
- Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala bez zaštitne kapice igle. Ako se to dogodi, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika
- Primijenite dozu odmah nakon uklanjanja zaštitne kapice s igle.

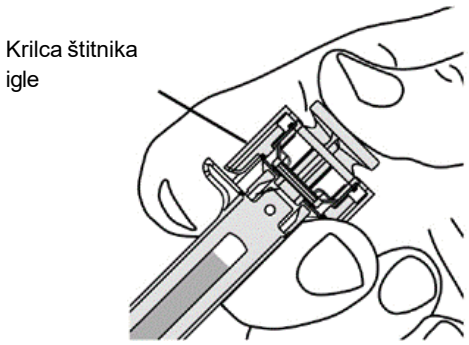
4. Primijenite dozu:

- Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom koristeći srednji prst i kažiprst, te stavite palac na vrh glave klipa, a drugom rukom nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Nemojte jako stisnuti
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Jednim brzim pokretom uvedite iglu pod kožu, koliko ide (pogledajte sliku 4).



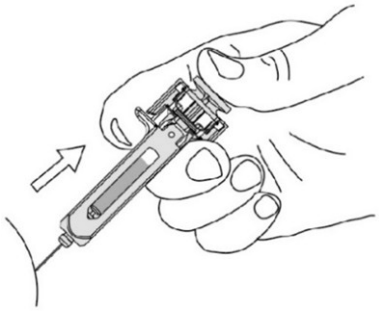
Slika 4

- Primjenite cijelu količinu lijeka gurajući klip, sve dok glava klipa ne bude potpuno između krilaca štitnika igle (pogledajte sliku 5).



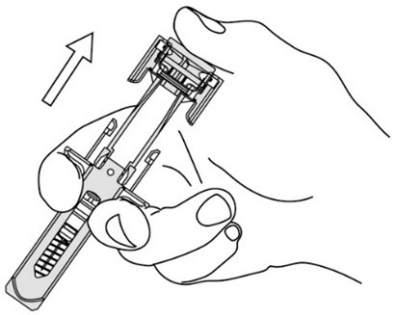
Slika 5

- Kada je klip pritisnut do kraja, nastavite pritiskati glavu klipa, izvucite iglu i pustite kožu (pogledajte sliku 6).



Slika 6

- Polako maknite palac s glave klipa štrcaljke i pustite da se prazna štrcaljka povuče prema gore sve dok cijela igla ne bude prekrivena štitnikom igle, kao što je prikazano na slici 7:



Slika 7

5. Nakon injekcije:

- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:

- Upotrijebljene štrcaljke moraju se odložiti u spremnik koji se ne može probušiti, poput spremnika za oštre predmete (pogledajte sliku 8). Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima
- Antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.



Slika 8

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Otulfi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Otulfi, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Otulfi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi
3. Kako primjenjivati Otulfi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Otulfi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Otulfi i za što se koristi

Što je Otulfi
Otulfi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Otulfi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunosnog sustava.

Za što se Otulfi koristi
Otulfi se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih tjelesne težine 60 kg ili više
- psorijatični artritis – u odraslih
- umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Otulfi će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Otulfi se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Otulfi se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, tjelesne težine 60 kg ili više, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Otulfi radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Otulfi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi

Nemojte primjenjivati Otulfi
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Otulfi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Otulfi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Otulfi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Otulfi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Otulfi, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab**. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Otulfi oslabljuju dio imunosnog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na injekciju lijeka Otulfi –** Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za prepoznavanje znakova alergijske reakcije.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunosnog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Otulfi nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.

- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Otulfi utjecati na njih
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Otulfi se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata sa psorijazom tjelesne težine manje od 60 kg.
Otulfi se ne preporučuje za primjenu kod djece sa psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina sa psorijatičnim artritisom, jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Otulfi
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Otulfi.
- ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o liječenju lijekom Otulfi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Otulfi i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Otulfi, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Ustekinumab može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Otulfi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek Otulfi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Otulfi - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Otulfi sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici od 0,5 ml, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Otulfi

Otulfi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika s iskustvom u liječenju stanja za koja je Otulfi namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Otulfi primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Otulfi potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Otulfi. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu („supkutano").
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji tjelesne težine 60 kg ili više
Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Otulfi koju je potrebno injicirati kako bi se primijenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ako je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, postoje drugi farmaceutski oblici lijeka Otulfi za djecu ispod 60 kg tjelesne težine, stoga je potrebno primijeniti drugi farmaceutski oblik lijeka koji sadrži ustekinumab.
- Ako je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Otulfi.
- Ako je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Otulfi.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine od najmanje 40 kg
Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Otulfi
- Otulfi se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano”). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka Otulfi mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim, u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka Otulfi. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku u tehnici primjene potkožne injekcije lijeka Otulfi (samoprimjena). Preporučuje se da djeci u dobi od 6 i više godina Otulfi primjenjuje zdravstveni radnik ili njegovatelj nakon odgovarajuće obuke. Djeca u dobi od 12 godina i starija mogu koristiti Otulfi napunjenu brizgalicu pod nadzorom odrasle osobe.
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Otulfi injekcijom pogledajte dio „Upute za uporabu” na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Otulfi nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Otulfi od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Otulfi
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Otulfi
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Otulfi. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija”) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, usta ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Otulfi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis”) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Otulfi može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunosnim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Otulfi. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili smetenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Otulfi dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus”)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica” ili „Bellova paraliza”), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza)
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Otulfi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice lijeka Otulfi također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena brizgalica prvi put izvađena iz hladnjaka. U bilo kojem trenutku prije isteka ovog razdoblja, lijek se može jednom vratiti u hladnjak i tamo čuvati do isteka roka valjanosti. Brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije, potrebno je baciti.
- Nemojte tresti napunjene brizgalice lijeka Otulfi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP” / „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja”).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

Otulfi je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u brizgalici potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Otulfi sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, polisorbat 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije i kloridna kiselina (za podešavanje pH).

Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja
Otulfi je bistra, bezbojna do blago smeđežuta otopina za injekciju. Isporučuje se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj brizgalici od 1 ml. Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

Proizvođač
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austrija

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.

Upute za uporabu
OTULFI
(ustekinumab)
45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Ove upute za uporabu sadrže informacije o tome kako injicirati OTULFI pomoću jednokratne napunjene brizgalice od 45 mg/0,5 ml (OTULFI napunjena brizgalica).

Pročitajte i slijedite upute za uporabu koje dolaze s Vašom OTULFI napunjenom brizgalicom prije nego što je počnete koristiti i svaki put kada dobijete novu brizgalicu. Mogu postojati nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom ili ljekarnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

Ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni Vaše OTULFI napunjene brizgalice, nazovite svog liječnika ili ljekarnika.

Važne informacije koje morate znati prije injiciranja lijeka OTULFI

- Pročitajte uputu o lijeku koja dolazi s Vašom Otulfi napunjenom brizgalicom za važne informacije koje morate znati prije uporabe.
- **Samo za injekciju pod kožu („supkutano")** (injicirajte izravno pod kožu).
- Ako Vaš liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete dati injekciju lijeka OTULFI kod kuće, trebate proći obuku o pravilnom načinu pripreme i injiciranja lijeka OTULFI. **Nemojte** pokušavati sami injicirati OTULFI dok Vam liječnik ili medicinska sestra ne pokažu pravilan način davanja injekcija.
- Djeca u dobi od 12 godina i starija sa psorijazom, tjelesne težine 60 kg ili više, te djeca u dobi od 12 godina i starija s Crohnovom bolešću, tjelesne težine 40 kg ili više, mogu koristiti napunjenu brizgalicu OTULFI pod nadzorom roditelja ili njegovatelja.
- **Nemojte** ponovno koristiti napunjenu brizgalicu OTULFI. Napunjena brizgalica OTULFI namijenjena je samo za primjenu jedne doze (jednokratnu primjenu).
- **Nemojte** dijeliti svoju OTULFI napunjenu brizgalicu s drugom osobom. Možete prenijeti infekciju drugoj osobi ili dobiti infekciju od nje.
- **Nemojte** skidati prozirni zatvarač s OTULFI napunjene brizgalice dok ne budete spremni injicirati OTULFI.
- **Nemojte** upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako su prisutni bilo kakvi znakovi oštećenja ili ako je pala.
- **Nemojte** pokušavati rastaviti OTULFI napunjenu brizgalicu ni u kojem trenutku.

Čuvanje OTULFI napunjenih brizgalica

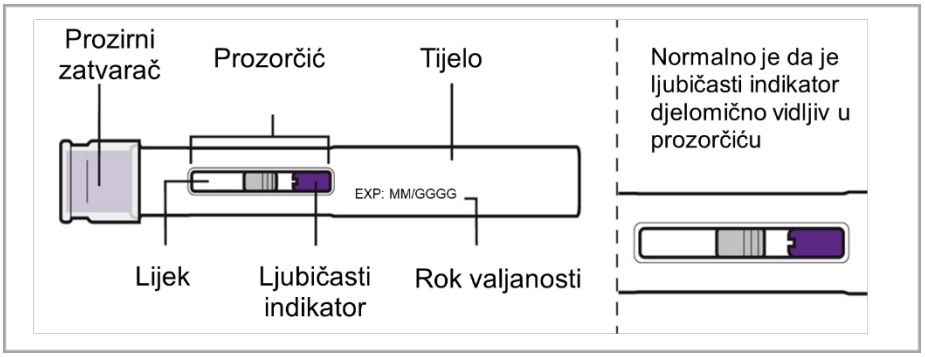
- Čuvajte OTULFI napunjene brizgalice u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Čuvajte neupotrijebljene OTULFI napunjene brizgalice u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte** zamrzavati OTULFI napunjenu brizgalicu. **Nemojte** upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako je bila zamrznuta.
- **Nemojte** izlagati OTULFI napunjenu brizgalicu toplini ni izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** tresti OTULFI napunjenu brizgalicu.
  - Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.
  - **Nemojte** upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako je bila protresena.
- OTULFI napunjena brizgalica se može čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C u originalnom pakiranju tijekom najviše 30 dana.
  - Nemojte upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako je bila izvan hladnjaka duže od 30 dana.

- U bilo kojem trenutku prije isteka ovog razdoblja, OTULFI napunjena brizgalica se može jednom vratiti u hladnjak i tamo čuvati do isteka roka valjanosti. Brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije, potrebno je baciti.

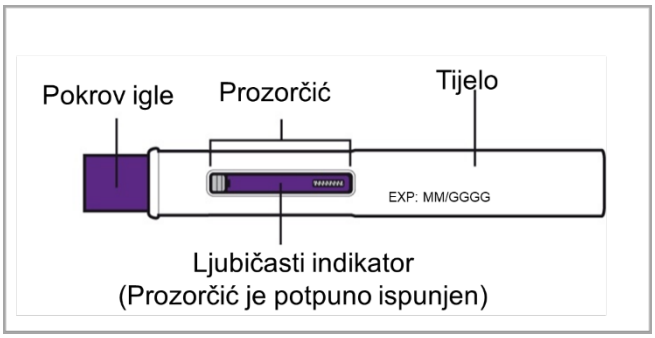
- Tijekom putovanja zrakoplovom, uvijek nosite OTULFI napunjene brizgalice u ručnoj prtljazi jer prostor za prtljagu u zrakoplovu može biti jako hladan te se OTULFI može smrznuti.

Vaša OTULFI napunjena brizgalica

Prije uporabe

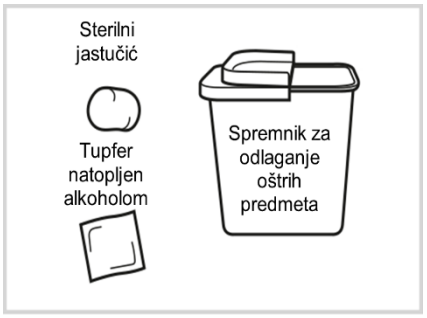


Nakon uporabe



1. korak **Pripremite se za injekciju**

- Pripremite čistu, ravnu površinu, poput stola ili radne površine, na dobro osvijetljenom mjestu.
- Pripremite potreban pribor (nije uključen) (pogledajte **Sliku A**):
  - sterilni komadić vate ili gaza
  - tupfer natopljen alkoholom
  - spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte **9. korak)**



Slika A

- Izvadite kutiju s OTULFI napunjenom brizgalicom iz hladnjaka.

Prije nego počnete, provjerite kutiju kako biste bili sigurni da se radi o pravom lijeku i dozi. Dobit ćete dozu od 45 mg ili dozu od 90 mg kako Vam je propisao liječnik.

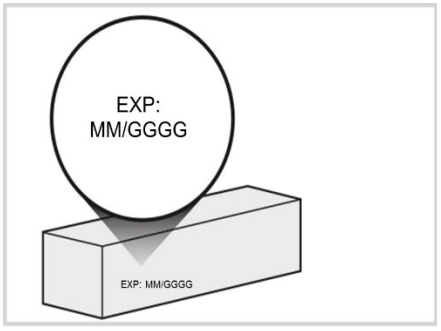
- Ako je Vaša doza 45 mg, dobit ćete jednu OTULFI napunjenu brizgalicu od 45 mg.
- Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete ili jednu OTULFI napunjenu brizgalicu od 90 mg ili dvije OTULFI napunjene brizgalice od 45 mg.

Ako dobijete dvije OTULFI napunjene brizgalice od 45 mg za dozu od 90 mg:

- Slijedite **1. do 7. korak** za obje injekcije.
- **Odaberite dva različita mjesta za ove injekcije** (na primjer jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i dajte injekcije jednu za drugom.

- Provjerite kutiju kako biste bili sigurni da su to lijek i doza koji su Vam propisani.
- Provjerite rok valjanosti na kutiji kako biste bili sigurni da nije istekao (pogledajte **Sliku B**).
- Provjerite ima li na kutiji znakova oštećenja.

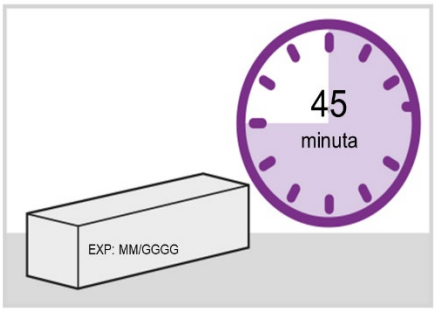
Nemojte upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako kutija izgleda kao da je već otvorena.



Slika B

- Ostavite kutiju da stoji na pripremljenoj površini 45 minuta prije uporabe kako bi lijek u OTULFI napunjenoj brizgalici dosegao sobnu temperaturu (pogledajte **Sliku C**).

Nemojte zagrijavati OTULFI napunjenu brizgalicu ni na koji drugi način, poput uporabe mikrovalne pećnice, vruće vode ili izravnog sunčevog svjetla.



Slika C

- Izvadite OTULFI napunjenu brizgalicu iz kutije.

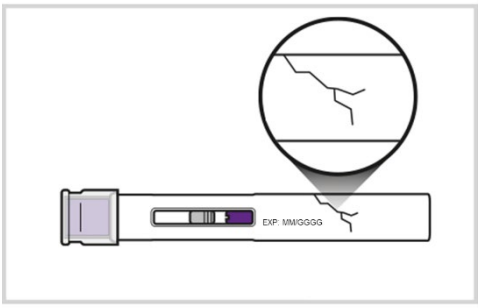
Kako biste izbjegli ozljedu, **nemojte** skidati prozirni zatvarač s OTULFI napunjene brizgalice dok ne budete spremni injicirati lijek.

2. korak **Provjerite Vašu OTULFI napunjenu brizgalicu**

- Pregledajte OTULFI napunjenu brizgalicu i provjerite da nije napukla ili oštećena (pogledajte **Sliku D**)

Napomena: Normalno je da je ljubičasti indikator djelomično vidljiv u prozorčiću.

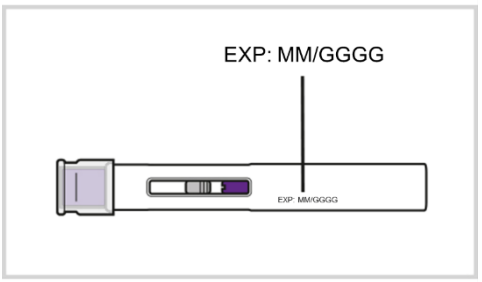
Nemojte upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako su prisutni bilo kakvi znakovi oštećenja ili ako je pala.



Slika D

- Pregledajte naljepnicu OTULFI napunjene brizgalice i provjerite da:
  - naziv na napunjenoj brizgalici glasi OTULFI
  - je doza OTULFI napunjene brizgalice ona koja Vam je propisana.
  - rok valjanosti („EXP”) na OTULFI napunjenoj brizgalici nije istekao (pogledajte **Sliku E**).

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako naziv na naljepnici ne glasi OTULFI, ako doza ne odgovara onoj koja Vam je propisana ili ako je rok valjanosti na naljepnici istekao.

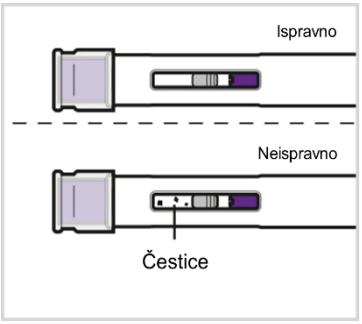


Slika E

- Pogledajte lijek u prozorčiću. Provjerite da je proziran i bezbojan do blago smeđežut te da ne sadrži nikakve čestice (pogledajte **Sliku F**).

Napomena: Pojava mjehurića zraka u lijeku je normalna.

Nemojte injicirati OTULFI ako je lijek zamrznut, zamućen, promijenjene boje ili sadrži grudice ili čestice jer možda nije siguran za uporabu. Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za upute.



Slika F

3. korak **Operite ruke**

- Dobro operite ruke sapunom i vodom, a zatim ih osušite čistim ručnikom (pogledajte **Sliku G**).



Slika G

4. korak **Izaberite mjesto injiciranja**

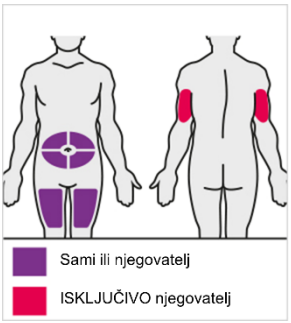
- Ako si sami dajete injekciju, možete odabrati sljedeća mjesta:

- prednja strana gornjeg dijela bedra
- trbuh (abdomen), osim područja unutar 5 cm oko pupka
- ako injekciju daje njegovatelj, može odabrati vanjski dio nadlaktice (pogledajte **Sliku H**)

Napomena: Odaberite drugo mjesto injiciranja (kao što su druga noga, druga strana trbuha itd.) za svaku novu injekciju.

Nemojte injicirati u područje kože koje je bolno (osjetljivo na dodir), prekriveno modricama, crveno ili tvrdo.

Nemojte injicirati kroz odjeću.

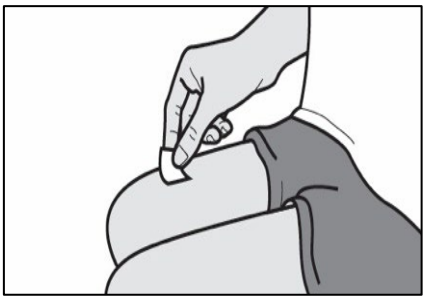


Slika H

5. korak **Očistite mjesto injiciranja**

- Na mjestu gdje želite injicirati lijek prebrišite kožu tupferom natopljenim alkoholom kako biste je očistili (pogledajte **Sliku I**). Pustite da se koža osuši.

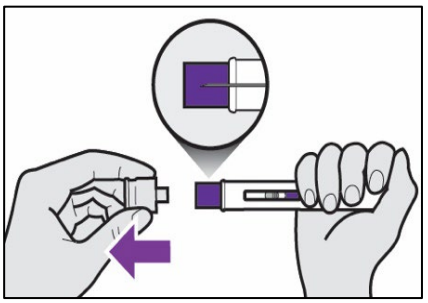
Nemojte puhati na mjesto injiciranja niti ga dodirivati nakon što ga očistite.



Slika I

6. korak **Primijenite injekciju**

Kada ste spremni injicirati lijek, primite OTULFI napunjenu brizgalicu u ruku tako da jasno možete vidjeti prozorčić. Drugom rukom čvrsto povucite prozirni zatvarač ravno bez okretanja (pogledajte **Sliku J**).



Slika J

Napomena: Iz igle može izaći nekoliko kapi lijeka, to je normalno.

Napomena: Upotrijebite OTULFI napunjenu brizgalicu **unutar 3 minute** nakon skidanja prozirnog zatvarača kako biste izbjegli kontaminaciju.

Ne pokušavajte ni u kojem trenutku vratiti prozirni zatvarač na OTULFI napunjenu brizgalicu, čak ni nakon injiciranja.

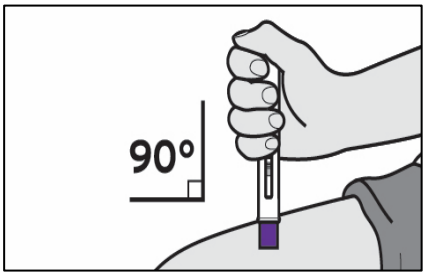
Nemojte dirati pokrov igle (ljubičasti dio na vrhu OTULFI napunjene brizgalice) jer bi moglo doći do nehotičnog uboda iglom.

- **Bacite prozirni zatvarač u spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte 9. korak).**

Prije početka injiciranja pročitajte sve preostale upute u 6. koraku kako biste bili sigurni da dajete punu dozu.

- Postavite ljubičasti pokrov igle OTULFI napunjene brizgalice ravno na kožu pod kutom od 90 stupnjeva. Provjerite možete li vidjeti prozorčić (pogledajte **sliku K**).

  Napomena: Kako biste bili sigurni da ćete injicirati pod kožu (u masno tkivo), nemojte naginjati OTULFI napunjenu brizgalicu.



Slika K

- U jednom pokretu, čvrsto pritisnite i držite OTULFI napunjenu brizgalicu na koži dok ne začujete **prvi klik**. To znači da je započelo injiciranje (pogledajte **Sliku L**).

- Gledajte u prozorčić kako biste bili sigurni da se ljubičasti indikator pomiče tijekom injiciranja.



Slika L

- Nastavite pritiskati OTULFI napunjenu brizgalicu prema dolje na mjesto injiciranja i čekajte dok ne čujete **drugi klik**, što znači da je injiciranje gotovo završeno. To može trajati od **5 do 20 sekundi** (pogledajte **Sliku M**).

  Nemojte podizati OTULFI napunjenu brizgalicu s kože kada čujete drugi klik jer lijek možda neće biti u potpunosti injiciran.



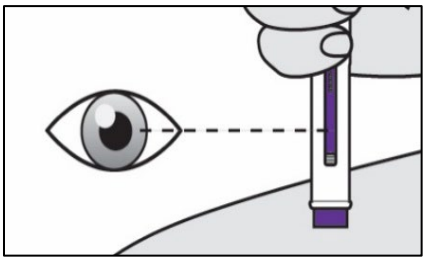
Slika M

- Nakon što čujete drugi klik, nastavite držati OTULFI napunjenu brizgalicu na mjestu i **polako brojite do 5** (pogledajte **Sliku N**).



Slika N

- Dok držite OTULFI napunjenu brizgalicu na mjestu, provjerite je li se ljubičasti indikator u potpunosti pojavio u prozorčiću i prestao pomicati (pogledajte **Sliku O**).



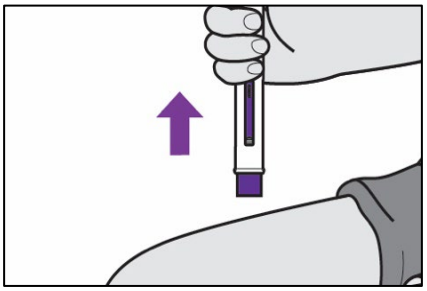
Slika O

Ne pokušavajte ponoviti injiciranje s novom Otulfi napunjenom brizgalicom ako se ljubičasti indikator nije skroz spustio tijekom injiciranja ili ako smatrate da niste primili cijelu injekciju. Ako se to dogodi, nazovite svog liječnika ili ljekarnika.

7. korak **Uklonite OTULFI napunjenu brizgalicu s kože**

- Nakon završenog injiciranja, podignite OTULFI napunjenu brizgalicu ravno s kože (pogledajte **Sliku P**).

Napomena: Ljubičasti pokrov igle kliznut će prema dolje i prekriti iglu.
Nemojte vraćati prozirni zatvarač na OTULFI napunjenu brizgalicu.



Slika P

- Ako vidite krv na mjestu injiciranja, držite pritisnutu gazu ili komadić pamučne vate na koži dok krvarenje ne prestane (pogledajte **Sliku Q**).

Nemojte trljati mjesto injiciranja.



Slika Q

- Bacite iskorištenu OTULFI napunjenu brizgalicu kako je opisano u **9. koraku** i na **Slici R**.

8. korak **Ako je potrebna druga injekcija od 45 mg za dozu od 90 mg, ponovite korake od 1 do 7**

Ako dobijete dvije OTULFI napunjene brizgalice od 45 mg za dozu od 90 mg, dajte drugu injekciju odmah nakon prve.

- Ponovite **korake od 1 do 7** s drugom OTULFI napunjenom brizgalicom.
- **Odaberite dva različita mjesta za ove injekcije** (na primjer, jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i dajte injekcije jednu odmah za drugom.

9. korak **Bacanje (odlaganje) Vaše OTULFI napunjene brizgalice**

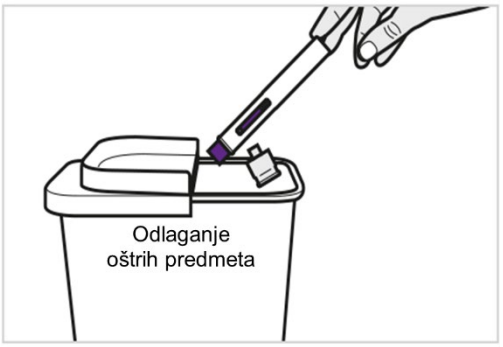
Iskorištenu OTULFI brizgalicu i prozirni zatvarač treba odmah nakon upotrebe staviti u spremnik otporan na probijanje, poput spremnika za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte **Sliku R**).

Nemojte vraćati prozirni zatvarač natrag na OTULFI brizgalicu.

Nemojte baciti (odložiti) iskorištenu OTULFI brizgalicu u kućni otpad.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal te spremnik za odlaganje oštrih predmeta treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Antiseptičke maramice i ostali pribor možete baciti u kućni otpad.



Slika R

Spremnik za odlaganje oštrih predmeta uvijek držite izvan dohvata djece.

OTULFI napunjenu brizgalicu i sve lijekove držite izvan dohvata djece.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Otulfi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Otulfi, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Otulfi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi
3. Kako primjenjivati Otulfi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Otulfi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Otulfi i za što se koristi

Što je Otulfi
Otulfi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Otulfi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunosnog sustava.

Za što se Otulfi koristi
Otulfi se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih tjelesne težine 60 kg ili više
- psorijatični artritis – u odraslih
- umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Otulfi će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Otulfi se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Otulfi se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, tjelesne težine 60 kg ili više, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Otulfi radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Otulfi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Otulfi

Nemojte primjenjivati Otulfi
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Otulfi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Otulfi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Otulfi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Otulfi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Otulfi, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Otulfi oslabljuju dio imunosnog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na injekciju lijeka Otulfi –** Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za prepoznavanje znakova alergijske reakcije.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunosnog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Otulfi nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.

- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Otulfi utjecati na njih
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Otulfi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Otulfi se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata sa psorijazom tjelesne težine manje od 60 kg.
Otulfi se ne preporučuje za primjenu kod djece sa psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina sa psorijatičnim artritisom, jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Otulfi
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Otulfi.
- ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o liječenju lijekom Otulfi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Otulfi tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Otulfi još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Otulfi, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Ustekinumab može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Otulfi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek Otulfi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Otulfi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Otulfi - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Otulfi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Otulfi sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici od 1 ml, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Otulfi

Otulfi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika s iskustvom u liječenju stanja za koja je Otulfi namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Otulfi primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Otulfi potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji

Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Otulfi. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu („supkutano").
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji tjelesne težine 60 kg ili više
Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Otulfi koju je potrebno injicirati kako bi se primijenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ako je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, postoje drugi farmaceutski oblici lijeka Otulfi za djecu ispod 60 kg tjelesne težine, stoga je potrebno primijeniti drugi farmaceutski oblik lijeka koji sadrži ustekinumab.
- Ako je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Otulfi.
- Ako je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Otulfi.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine od najmanje 40 kg
Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Otulfi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Otulfi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Otulfi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Otulfi
- Otulfi se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano”). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka Otulfi mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim, u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka Otulfi. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku u tehnici primjene potkožne injekcije lijeka Otulfi (samoprimjena). Preporučuje se da djeci u dobi od 6 i više godina Otulfi primjenjuje zdravstveni radnik ili njegovatelj nakon odgovarajuće obuke. Djeca u dobi od 12 godina i starija mogu koristiti Otulfi napunjenu brizgalicu pod nadzorom odrasle osobe.
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Otulfi injekcijom pogledajte dio „Upute za uporabu” na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Otulfi nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Otulfi od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Otulfi
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Otulfi
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Otulfi. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija”) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, usta ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Otulfi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis”) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na

100 osoba).

Otulfi može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunosnim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Otulfi. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili smetenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Otulfi dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus”)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica” ili „Bellova paraliza”), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Otulfi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice lijeka Otulfi također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena brizgalica prvi put izvađena iz hladnjaka. U bilo kojem trenutku prije isteka ovog razdoblja, lijek se može jednom vratiti u hladnjak i tamo čuvati do isteka roka valjanosti. Brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije, potrebno je baciti.
- Nemojte tresti napunjene brizgalice lijeka Otulfi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP” / „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja”).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

Otulfi je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u brizgalici potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Otulfi sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, polisorbat 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije i kloridna kiselina (za podešavanje pH).

Kako Otulfi izgleda i sadržaj pakiranja
Otulfi je bistra, bezbojna do blago smeđežuta otopina za injekciju. Isporučuje se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj brizgalici od 1 ml. Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Njemačka

Proizvođač
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austrija

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.

Upute za uporabu
OTULFI
(ustekinumab)
90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Ove upute za uporabu sadrže informacije o tome kako injicirati OTULFI pomoću jednokratne napunjene brizgalice od 90 mg/1 ml (OTULFI napunjena brizgalica).

Pročitajte i slijedite upute za uporabu koje dolaze s Vašom OTULFI napunjenom brizgalicom prije nego što je počnete koristiti i svaki put kada dobijete novu brizgalicu. Mogu postojati nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom ili ljekarnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

Ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni Vaše OTULFI napunjene brizgalice, nazovite svog liječnika ili ljekarnika.

Važne informacije koje morate znati prije injiciranja lijeka OTULFI

- Pročitajte uputu o lijeku koja dolazi s Vašom Otulfi napunjenom brizgalicom za važne informacije koje morate znati prije uporabe.
- **Samo za injekciju pod kožu** („supkutano") (injicirajte izravno pod kožu).
- Ako Vaš liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete dati injekciju lijeka OTULFI kod kuće, trebate proći obuku o pravilnom načinu pripreme i injiciranja lijeka OTULFI. **Nemojte** pokušavati sami injicirati OTULFI dok Vam liječnik ili medicinska sestra ne pokažu pravilan način davanja injekcija.
- Djeca u dobi od 12 godina i starija sa psorijazom tjelesne težine 60 kg ili više, te djeca u dobi od 12 godina i starija s Crohnovom bolešću tjelesne težine 40 kg ili više mogu koristiti napunjenu brizgalicu OTULFI pod nadzorom roditelja ili njegovatelja.
- **Nemojte** ponovno koristiti napunjenu brizgalicu OTULFI. Napunjena brizgalica OTULFI namijenjena je samo za primjenu jedne doze (jednokratnu primjenu).
- **Nemojte** dijeliti svoju OTULFI napunjenu brizgalicu s drugom osobom. Možete prenijeti infekciju drugoj osobi ili dobiti infekciju od nje.
- **Nemojte** skidati prozirni zatvarač s OTULFI napunjene brizgalice dok ne budete spremni injicirati OTULFI.
- **Nemojte** upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako su prisutni bilo kakvi znakovi oštećenja ili ako je pala.
- **Nemojte** pokušavati rastaviti OTULFI napunjenu brizgalicu ni u kojem trenutku.

Čuvanje OTULFI napunjenih brizgalica

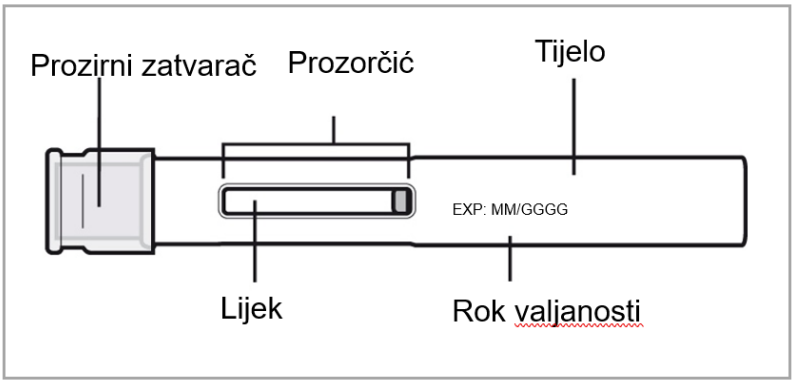
- Čuvajte OTULFI napunjene brizgalice u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Čuvajte neupotrijebljene OTULFI napunjene brizgalice u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte** zamrzavati OTULFI napunjenu brizgalicu. **Nemojte** upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako je bila zamrznuta.
- **Nemojte** izlagati OTULFI napunjenu brizgalicu toplini ni izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** tresti OTULFI napunjenu brizgalicu.
  - Dugotrajno snažno potresanje može oštetiti lijek.
  - **Nemojte** upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako je bila protresena.
- OTULFI napunjena brizgalica se može čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C u originalnom pakiranju tijekom najviše 30 dana.
  - Nemojte upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako je bila izvan hladnjaka duže od 30 dana.

- U bilo kojem trenutku prije isteka ovog razdoblja, OTULFI napunjena brizgalica se može jednom vratiti u hladnjak i tamo čuvati do isteka roka valjanosti. Brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije, potrebno je baciti.

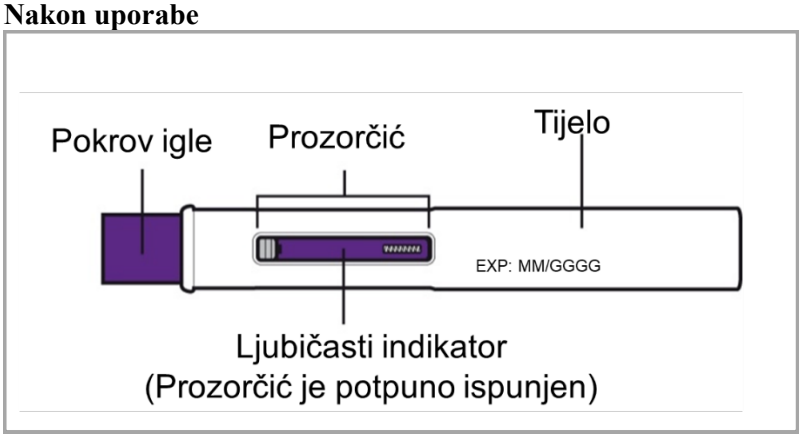
- Tijekom putovanja zrakoplovom, uvijek nosite OTULFI napunjene brizgalice u ručnoj prtljazi jer prostor za prtljagu u zrakoplovu može biti jako hladan te se OTULFI može smrznuti.

Vaša OTULFI napunjena brizgalica

Prije uporabe

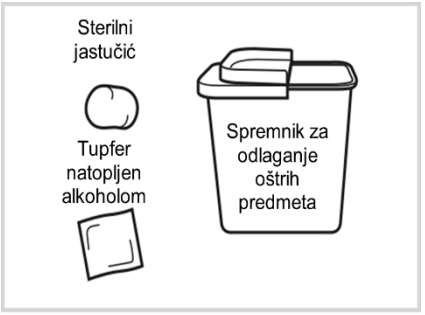


Nakon uporabe



1. korak **Pripremite se za injekciju**

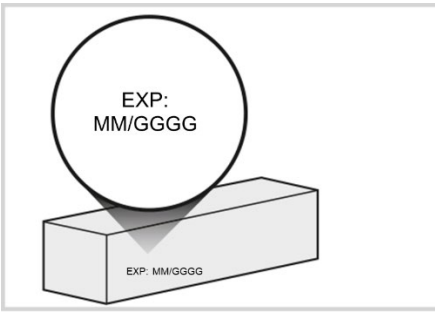
- Pripremite čistu ravnu površinu, poput stola ili radne površine, na dobro osvijetljenom mjestu.
- Pripremite potreban pribor (nije uključen) (pogledajte **Sliku A**):
  - Sterilni komadić vate ili gaza
  - tupfer natopljen alkoholom
  - spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte **9. korak)**



Slika A

- Izvadite kutiju s OTULFI napunjenom brizgalicom iz hladnjaka.

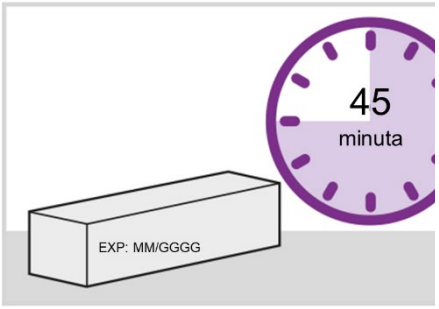
- Provjerite kutiju kako biste bili sigurni da su to lijek i doza koji su Vam propisani.
- Provjerite rok valjanosti na kutiji kako biste bili sigurni da nije istekao (pogledajte **Sliku B**).
- Provjerite ima li na kutiji znakova oštećenja.



Slika B

Nemojte upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako kutija izgleda kao da je već otvorena.

- Ostavite kutiju da stoji na pripremljenoj površini 45 minuta prije uporabe kako bi lijek u OTULFI napunjenoj brizgalici dosegao sobnu temperaturu (pogledajte **Sliku C**).



Slika C

Nemojte zagrijavati OTULFI napunjenu brizgalicu ni na koji drugi način, poput uporabe mikrovalne pećnice, vruće vode ili izravnog sunčevog svjetla

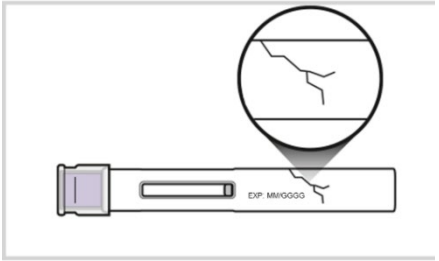
- Izvadite OTULFI napunjenu brizgalicu iz kutije.

Kako biste izbjegli ozljedu, **nemojte** skidati prozirni zatvarač s OTULFI napunjene brizgalice dok ne budete spremni injicirati lijek.

2. korak **Provjerite Vašu OTULFI napunjenu brizgalicu**

- Pregledajte OTULFI napunjenu brizgalicu i provjerite da nije napukla ili oštećena (pogledajte **Sliku D**)

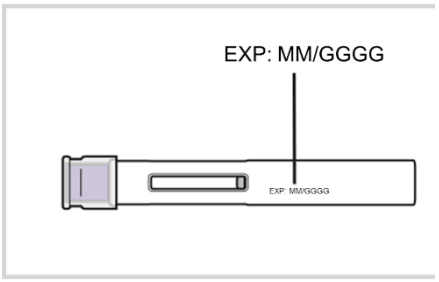
Nemojte upotrijebiti OTULFI napunjenu brizgalicu ako su prisutni bilo kakvi znakovi oštećenja ili ako je pala.



Slika D

- Pregledajte naljepnicu OTULFI napunjene brizgalice i provjerite da:
  - naziv na napunjenoj brizgalici glasi OTULFI
  - je doza OTULFI napunjene brizgalice ona koja Vam je propisana.
  - rok valjanosti („EXP”) na OTULFI napunjenoj brizgalici nije istekao (pogledajte **Sliku E**).

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako naziv na naljepnici ne glasi OTULFI, ako doza ne odgovara onoj koja Vam je propisana ili ako je rok valjanosti na naljepnici istekao.

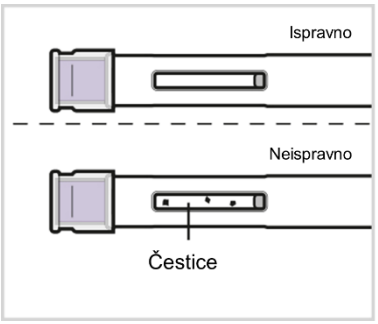


Slika E

- Pogledajte lijek u prozorčiću. Provjerite da je proziran i bezbojan do blago smeđežut te da ne sadrži nikakve čestice (pogledajte **Sliku F**).

Napomena: Pojava mjehurića zraka u lijeku je normalna.

Nemojte injicirati OTULFI ako je lijek zamrznut, zamućen, promijenjene boje ili sadrži grudice ili čestice jer možda nije siguran za uporabu. Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za upute.



Slika F

3. korak **Operite ruke**

- Dobro operite ruke sapunom i vodom, a zatim ih osušite čistim ručnikom (pogledajte **Sliku G**).



Slika G

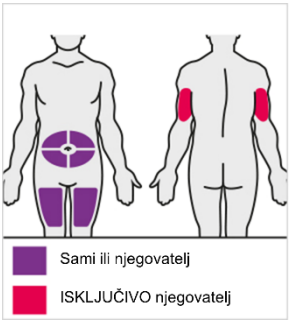
4. korak **Izaberite mjesto injiciranja**

- Ako si sami dajete injekciju, možete odabrati sljedeća mjesta:
  - prednja strana gornjeg dijela bedra
  - trbuh (abdomen), osim područja unutar 5 cm oko pupka
  - ako injekciju daje njegovatelj, može odabrati vanjski dio nadlaktice (pogledajte **Sliku H**)

Napomena: Odaberite drugo mjesto injiciranja (kao što su druga noga, druga strana trbuha itd.) za svaku novu injekciju.

Nemojte injicirati u područje kože koje je bolno (osjetljivo na dodir), prekriveno modricama, crveno ili tvrdo.

Nemojte injicirati kroz odjeću.

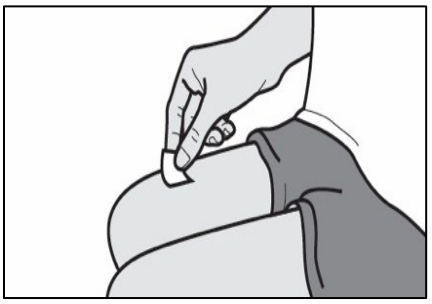


Slika H

5. korak **Očistite mjesto injiciranja**

- Na mjestu gdje želite injicirati lijek prebrišite kožu tupferom natopljenim alkoholom kako biste je očistili (pogledajte **Sliku I**). Pustite da se koža osuši.

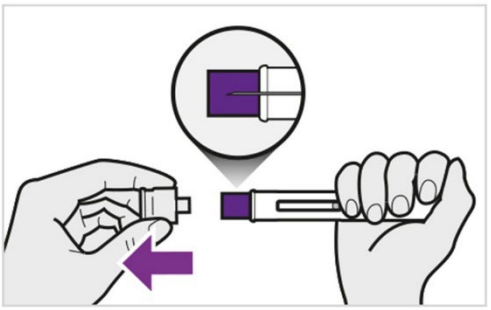
Nemojte puhati na mjesto injiciranja niti ga dodirivati nakon što ga očistite.



Slika I

6. korak **Primijenite injekciju**

Kada ste spremni injicirati lijek, primite OTULFI napunjenu brizgalicu u ruku tako da jasno možete vidjeti prozorčić. Drugom rukom čvrsto povucite prozirni zatvarač ravno bez okretanja (pogledajte **Sliku J**).



Slika J

Napomena: Iz igle može izaći nekoliko kapi lijeka, to je normalno.

Napomena: Upotrijebite OTULFI napunjenu brizgalicu **unutar 3 minute** nakon skidanja prozirnog zatvarača kako biste izbjegli kontaminaciju.

Ne pokušavajte ni u kojem trenutku vratiti prozirni zatvarač na OTULFI napunjenu brizgalicu, čak ni nakon injiciranja.

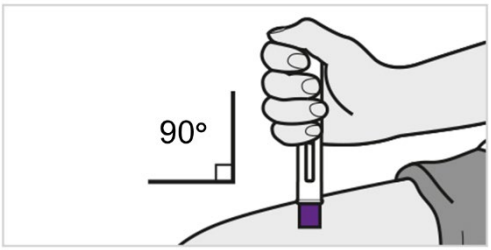
Nemojte dirati pokrov igle (ljubičasti dio na vrhu OTULFI napunjene brizgalice) jer bi moglo doći do nehotičnog uboda iglom.

- **Bacite prozirni zatvarač u spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte 8. korak).**

Prije početka injiciranja pročitajte sve preostale upute u 6. koraku kako biste bili sigurni da dajete punu dozu.

- Postavite ljubičasti pokrov igle OTULFI napunjene brizgalice ravno na kožu pod kutom od 90 stupnjeva. Provjerite možete li vidjeti prozorčić (pogledajte **sliku K**).

  Napomena: Kako biste bili sigurni da ćete injicirati pod kožu (u masno tkivo), nemojte naginjati OTULFI napunjenu brizgalicu.



Slika K

- U jednom pokretu, čvrsto pritisnite i držite OTULFI napunjenu brizgalicu na koži dok ne začujete **prvi klik**. To znači da je započelo injiciranje (pogledajte **Sliku L**).

- Gledajte u prozorčić kako biste bili sigurni da se ljubičasti indikator pomiče tijekom injiciranja.



Slika L

- Nastavite pritiskati OTULFI napunjenu brizgalicu prema dolje na mjesto injiciranja i čekajte dok ne čujete **drugi klik,** što znači da je injiciranje gotovo završeno. To može trajati od **5 do 30 sekundi** (pogledajte **Sliku M**).

  Nemojte podizati OTULFI napunjenu brizgalicu s kože kada čujete drugi klik jer lijek možda neće biti u potpunosti injiciran.



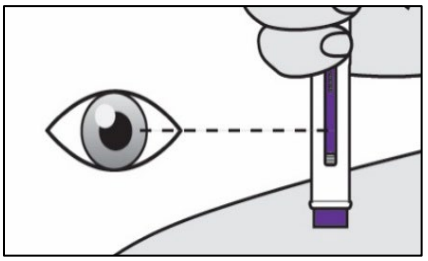
Slika M

- Nakon što čujete drugi klik, nastavite držati OTULFI napunjenu brizgalicu na mjestu i **polako brojite do 5** (pogledajte **Sliku N**).



Slika N

- Dok držite OTULFI napunjenu brizgalicu na mjestu, provjerite je li se ljubičasti indikator u potpunosti pojavio u prozorčiću i prestao pomicati (pogledajte **Sliku O**).



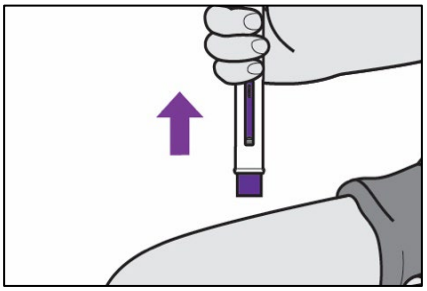
Slika O

Ne pokušavajte ponoviti injiciranje s novom OTULFI napunjenom brizgalicom ako se ljubičasti indikator nije skroz spustio tijekom injiciranja ili ako smatrate da niste primili cijelu injekciju. Ako se to dogodi, nazovite svog liječnika ili ljekarnika.

7. korak **Uklonite OTULFI napunjenu brizgalicu s kože**

- Nakon završenog injiciranja, podignite OTULFI napunjenu brizgalicu ravno s kože (pogledajte **Sliku P**).

Napomena: Ljubičasti pokrov igle kliznut će prema dolje i prekriti iglu.
Nemojte vraćati prozirni zatvarač na OTULFI napunjenu brizgalicu..



Slika P

- Ako vidite krv na mjestu injiciranja, držite pritisnutu gazu ili komadić pamučne vate na koži dok krvarenje ne prestane (pogledajte **Sliku Q**).

Nemojte trljati mjesto injiciranja.



Slika Q

- Bacite iskorištenu OTULFI napunjenu brizgalicu kako je opisano u **8. koraku** i na **Slici R**.

8. korak **Bacanje (odlaganje) Vaše OTULFI napunjene brizgalice**

Iskorištenu OTULFI brizgalicu i prozirni zatvarač treba odmah nakon upotrebe staviti u spremnik otporan na probijanje, poput spremnika za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte **Sliku R**).

Nemojte vraćati prozirni zatvarač natrag na OTULFI brizgalicu.

Nemojte baciti (odložiti) iskorištenu OTULFI brizgalicu u kućni otpad.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal te spremnik za odlaganje oštrih predmeta treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Antiseptičke maramice i ostali pribor možete baciti u kućni otpad.



Slika R

Spremnik za odlaganje oštrih predmeta uvijek držite izvan dohvata djece.
OTULFI napunjenu brizgalicu i sve lijekove držite izvan dohvata djece.