

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMULDOSA, 130 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi (*ustekinumabum*) 26 ml kontsentraadis (5 mg/ml).

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis on suunatud interleukiin (IL)-12/23 vastu ning toodetud hiire müeloomi rakuliinis, kasutades rekombinantse DNA tehnoloogiat.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Sisaldab naatriumi

Iga annus sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg).

Sisaldab polüsorbaati

Iga mahuühik sisaldab 11,1 mg polüsorbaat 80, mis vastab 10,4 mg-le 130 mg annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Lahus on värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Crohni tõbi täiskasvanutel

IMULDOSA on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või TNFα antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Crohni tõbi lastel

IMULDOSA on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravile on olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

IMULDOSA infusioonilahuse kontsentraati tohib kasutada Crohni tõve diagnoosimises ja ravis kogenud arstide järelevalve all ja juhendamisel.

IMULDOSA infusioonilahuse kontsentraati tohib kasutada üksnes sissejuhatava intravenoosse annuse manustamiseks.

Annustamine

Täiskasvanud

Crohni tõbi

IMULDOSA'ga ravi alustatakse ühekordse intravenoosse annusega, mis sõltub kehakaalust. Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatakse mitut IMULDOSA 130 mg viaali. Viaalide täpne arv on esitatud tabelis 1 (ettevalmistamine vt lõik 6.6).

Tabel 1 IMULDOSA algne intravenoosne annus

Patsiendi kehakaal annustamise ajal	Soovitav annus ^a	IMULDOSA 130 mg viaalide arv
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg kuni ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Ligikaudu 6 mg/kg

Esimene subkutaanne annus manustatakse 8 nädalat pärast intravenoosset annust. Teave järgnevate annuste manustamisskeemi kohta: vt IMULDOSA süstelahuse (viaalis ja süstlis) ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Eakad (≥ 65-aastased)

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

Selles patsiendirühmas ei ole ustekinumabi kasutamist uuritud. Seetõttu ei saa mingeid annustamissoovitusi anda.

Lapsed

Crohni tõbi lastel (patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg)

IMULDOSA ravi alustatakse ühekordse intravenoosse annusega, mis sõltub kehakaalust. Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatakse nii mitut IMULDOSA 130 mg viaali, nagu on näidatud tabelis 2 (ettevalmistamise kohta vt lõik 6.6).

Tabel 2 IMULDOSA algne intravenoosne annus

Patsiendi kehakaal annustamise ajal	Soovitav annus ^a	IMULDOSA 130 mg viaalide arv
≥ 40 kg to ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Ligikaudu 6 mg/kg

Esimene subkutaanne annus manustatakse 8 nädalat pärast intravenoosset annust. Teave järgnevate subkutaansete annuste manustamisskeemi kohta: vt IMULDOSA süstelahuse (viaalis) ja pen-süstlis süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

IMULDOSA ohutus ja efektiivsus Crohni tõvega lastel kehakaaluga 40 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

IMULDOSA 130 mg on ainult intravenoosseks manustamiseks. Seda manustatakse vähemalt ühe tunni jooksul. Juhised ravimi lahjendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline, aktiivne infektsioon (nt aktiivne tuberkuloos; vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Ustekinumabil on potentsiaal suurendada infektsioonide riski ja reaktiveerida latentseid infektsioone. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses jälgimisuuringus psoriaasiga patsientidel on ustekinumabi saanutel täheldatud raskeid bakteriaalseid, seen- ja viirusinfektsioone (vt lõik 4.8).

Ustekinumabiga ravitud patsientidel on teatatud oportunistlikest infektsioonidest, sh tuberkuloosi reaktiivatsioonist, teistest oportunistlikest bakteriaalsetest infektsioonidest (sh atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon, *listeria* meningiit, *legionella* pneumoonia ja nokardioos), oportunistlikest seeninfektsioonidest, oportunistlikest viirusinfektsioonidest (sh *herpes simplex* 2 põhjustatud entsefaliit) ja parasiitide infektsioonidest (sh silma toksoplasmoos).

Ettevaatlik tuleb olla, kui kaalutakse IMULDOSA manustamist kroonilise infektsiooniga patsientidele või patsientidele, kelle anamneesis esineb taastuvaid infektsioone (vt lõik 4.3).

Enne IMULDOSA'ga ravi alustamist tuleb patsiente hinnata tuberkuloosi infektsiooni suhtes. IMULDOSA't ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Latentse tuberkuloosi raviga tuleb alustada enne IMULDOSA manustamist. Enne IMULDOSA'ga ravi alustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka patsientidel, kellel on esinenud latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle adekvaatset ravi kulgu ei ole võimalik kinnitada. IMULDOSA't saavaid patsiente tuleb ravi ajal ja pärast seda hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes.

Patsientidele tuleb öelda, et nad otsiksid meditsiinilist abi, kui ilmnevad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid. Kui patsiendil tekib raske infektsioon, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja IMULDOSA't ei tohi infektsiooni taandumiseni manustada.

Pahaloomulised kasvaja

Immunosupressantidel nagu ustekinumab on potentsiaal suurendada pahaloomuliste kasvaja riski. Mõnedel patsientidel, kes said ustekinumabi kliinilistes uuringutes, ja turuletulekujärgses jälgimisuuringus psoriaasiga patsientidel, tekkisid nii pahaloomulised nahakasvaja kui nahaga mitte seotud pahaloomulised kasvaja (vt lõik 4.8). Psoriaasiga patsientidel, kes on oma haiguse kestel saanud ravi teiste bioloogiliste ravimitega, võib olla suurem risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks.

Ei ole läbi viidud uuringuid, kus patsientidel esines anamneesis pahaloomulisi kasvaja või kus patsiendid jätkasid ravi vaatamata sellele, et neil tekkis ustekinumabiga ravi ajal pahaloomuline kasvaja. Seetõttu tuleb IMULDOSA manustamisel sellistele patsientidele olla ettevaatlik.

Kõiki patsiente, eriti üle 60-aastaseid, kellel on anamneesis pikaaegne immunosupressantravi või PUVA-ravi, tuleb jälgida nahavähi tekke suhtes (vt lõik 4.8).

Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, mõnel juhul mitu päeva pärast ravi. Tekkinud on anafülaksia ja angioödeem. Anafülaktilise või ükskõik millise raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb rakendada sobivat ravi ja IMULDOSA kasutamine katkestada (vt lõik 4.8).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes täheldati infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh anafülaktilistest reaktsioonidest infusioonile.

Kui täheldatakse tõsist või eluohtlikku reaktsiooni, tuleb alustada sobivat ravi ja ustekinumabi kasutamine tuleb lõpetada.

Respiratoorsed reaktsioonid

Ustekinumabi müügiloo väljastamise järgse kasutamise jooksul on teatatud allergilise alveoliidi, eosinofiilse pneumoonia ja mitteinfektsioosse organiseeruva pneumoonia juhtudest. Kliinilisteks ilminguteks olid köha, düspnoe ja interstitsiaalsed infiltraadid, mis tekkisid pärast ühe kuni kolme annuse manustamist. Tõsiste tagajärgede hulka kuulusid hingamispuudulikkus ja pikenenud haiglaravi. Teatati seisundi paranemisest pärast ustekinumabi manustamise lõpetamist ning mõnedel juhtudel ka kortikosteroidide manustamisest. Kui infektsioon on välistatud ja diagnoos on kinnitatud, tuleb lõpetada ustekinumabi manustamine ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed sündmused

Psoriaasiga patsientidel, kes said ustekinumabi turuletulekujärgses jälgimisuuringus, on täheldatud kardiovaskulaarseid sündmusi, sh müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarsed juhud. Ravi ajal ustekinumabiga tuleb regulaarselt hinnata kardiovaskulaarsete haiguste riskitegureid.

Vaktsineerimine

Bakterite või viiruste elusvaktsiine (nagu *Bacillus Calmette-Guerin*’i, BCG) ei soovitata koos IMULDOSA’ga kasutada. Patsientidel, kellele on hiljuti manustatud bakterite või viiruste elusvaktsiine, ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest transmissioonist elusvaktsiinide mõjul ustekinumabi saavatel patsientidel. Enne bakterite või viiruste elusvaktsiini manustamist tuleb IMULDOSA’ga ravi pärast viimase annuse manustamist vähemalt 15 nädalaks peatada ja ravimit võib uuesti kasutama hakata alles 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Arstid peavad enne vaktsiini määramist lugema vastava vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõtet, et saada täiendavat infot ja juhiseid immunosupressantide kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümneme kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Patsiendid, kes saavad IMULDOSA’t, võivad samaaegselt saada inaktiveeritud või surmatud vaktsiini. Pikaajaline ravi ustekinumabiga ei suru maha humoraalset immuunvastust pneumokoki polüsahhariidide ega teetanuse vaktsiinide vastu (vt lõik 5.1).

Samaaegne immunosupressiivne ravi

Ustekinumabi tõhusust ja ohutust ei ole psoriaasi uuringutes hinnatud, kui samaaegselt kasutatakse teisi immunosupressante, sh bioloogilisi preparaate või fototeraapiat. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve ja haavandilise koliidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Teiste immunosupressantide ja IMULDOSA samaaegsel kasutamisel või üleminekul mõne teise bioloogilise immunosupressandi kasutamiselt tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Immunoteraapia

Ustekinumabi ei ole hinnatud patsientidel, kellel on läbi viidud allergia immunoteraapia. Ei ole teada, kas ustekinumab võib allergia immunoteraapiat mõjutada.

Masked nahareaktsioonid

Psoriaasiga patsientidel on pärast ravi ustekinumabiga teatatud eksfoliatiivsest dermatiidist (vt lõik 4.8). Naastulise psoriaasiga patsientidel võib haiguse loomuliku kulu käigus tekkida erüthrodermiline psoriaas, mille sümptomid on eristamatud eksfoliatiivsest dermatiidist. Patsientide psoriaasi jälgimisel peavad arstid olema valvsad erüthrodermilise psoriaasi ja eksfoliatiivse dermatiidi sümptomite suhtes. Kui need sümptomid tekivad, tuleb alustada asjakohast ravi. Kui kahtlustatakse ravimreaktsiooni, tuleb ravi IMULDOSA’ga lõpetada.

Luupusega seotud seisundid

Ustekinumabiga ravitud patsientidel on teatatud luupusega seotud seisundite, sh kutaanse erütematoosse luupuse ja luupusesarnase sündroomi, juhtudest. Kui tekivad nahakahjustused, eriti päikese eest kaitsmata piirkondades või kui nendega kaasneb artralgia, peab patsient kohe pöörduma arstile. Kui luupusega seotud seisundi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Kinnitatud näidustuste kliinilistes uuringutes ei täheldatud 65-aastastel ja vanematel ustekinumabi saavatel patsientidel erinevusi efektiivsuses või ohutuses võrreldes nooremate patsientidega, kuid 65-aastaste ja vanemate patsientide arv ei olnud piisav, et hinnata nende ravivastust võrreldes nooremate patsientidega. Kuna eakate patsientide populatsioonis on infektsioonide esinemissagedus üldiselt suurem, tuleb eakate ravis kasutada ravimit ettevaatusega.

Sisaldab naatriumi

IMULDOSA sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“, kuid IMULDOSA lahjendatakse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

Polüsorbaat 80

Iga IMULDOSA mahuühik sisaldab 11,1 mg polüsorbaat 80 (E433), mis vastab 10,4 mg-le 130 mg annuses.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiine ei tohi koos IMULDOSA'ga manustada.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümne kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

III faasi uuringute populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis uuriti ravimite, mida psoriaasiga patsiendid kõige sagedamini samaaegselt kasutavad (sh paratsetamool, ibuprofeen, atsetüülsalitsüülhape, metformiin, atorvastatiin ja levotüroksiin), toimeid ustekinumabi farmakokineetikale. Ei leitud mingeid viiteid sellele, et ustekinumabil oleks koostoimeid nimetatud samaaegselt kasutatavate ravimitega. See analüüs põhines vähemalt 100 patsiendi andmetel ($> 5\%$ uuritud populatsioonist), kes said samaaegselt neid ravimeid vähemalt 90% ulatuses uuringu ajast. Ustekinumabi farmakokineetikat ei mõjutanud samaaegne MTX-i, MSPVA-de, 6-merkaptopuriini, asatiopriini ja suukaudsete kortikosteroidide manustamine psoriaatilise artriidi, Crohni tõve patsientidele, eelnev kokkupuude TNF α vastaste ainetega psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega patsientidel.

Ühe *in vitro* uuringu ja ühe aktiivse Crohni tõvega patsientidel läbi viidud I faasi uuringu põhjal ei ole samal ajal CYP450 substraate kasutavatel patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Ustekinumabikasutamise ohutust ja tõhusust koos teiste immunosupressantidega, sh bioloogiliste preparaatide või fototeraapiaga, ei ole psoriaasi uuringutes uuritud. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed mõõduka arvu raseduste kohta pärast kokkupuudet ustekinumabiga, mille tulemused olid teada (sh enam kui 450 rasedust, mille puhul kokkupuude toimus esimesel trimestril), ei näita suurte kaasasündinud väärarengute riski suurenemist vastsündinul.

Loomkatsetest ei nähtu otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Olemasolev kliiniline kogemus on siiski piiratud. Ettevaatusabinõuna on soovitatav IMULDOSA kasutamist raseduse ajal vältida.

Ustekinumab läbib platsentaarbarjääri ja seda on tuvastatud raseduse ajal ustekinumabiga ravitud naissoost patsientidele sündinud imikute seerumis. Selle leiu kliiniline mõju on teadmata, kuid üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud imikutel võib olla suurenenud infektsioonirisk. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümneme kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Imetamine

Piiratud andmed avaldatud kirjandusallikatest viitavad sellele, et ustekinumab eritub inimese rinnapiima väga väikestes kogustes. Ei ole teada, kas ustekinumab imendub pärast suukaudset manustamist süsteemselt. Kuna ustekinumab võib imikutel kõrvaltoimeid põhjustada, tuleb teha otsus, kas katkestada rinnapiimaga toitmine ravi ajal ja 15 nädalat pärast ravi lõppu või katkestada IMULDOSA'ga ravi, lähtudes rinnapiimaga toitmise kasulikest toimetest lapsele ja IMULDOSA-ravi kasulikest toimetest emale.

Fertiilsus

Ustekinumabi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IMULDOSA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ustekinumabiga läbiviidud täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve kliiniliste uuringute kontrolliga osades olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 5%) nasofarüingiit ja peavalu. Enamik neist olid kerged ja nende puhul ei olnud vaja uuringuaegset ravi lõpetada. Ustekinumabiga teatatud kõige raskem kõrvaltoime oli tõsine ülitundlikkusreaktsioon, sh anafülaksia (vt lõik 4.4). Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõvega patsientide üldised ohutusprofiilid olid sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool kirjeldatud ohutusandmed peegeldavad ekspositsiooni täiskasvanud patsientidel ustekinumabile 14-s II ja III faasi uuringus 6710 patsiendil (4135 psoriaasiga ja/või psoriaatilise artriidiga ning 1749 Crohni tõvega patsienti). See hõlmab ekspositsiooni ustekinumabile psoriaasi, psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega patsientide kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel kestusega vähemalt 6 kuud (4577 patsienti) või vähemalt 1 aasta (3648 patsienti). 2194

psoriaasi või Crohni tõvega patsiendi ekspositsiooni kestus oli vähemalt 4 aastat ning 1148 psoriaasi või Crohni tõvega patsiendi ekspositsiooni kestus oli vähemalt 5 aastat.

Tabelis 3 on toodud kokkuvõtte täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest, samuti turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3 Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus: kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, sinusiit Aeg-ajalt: tselluliit, hambainfektsioonid, vöötohatis, alumiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, vulvovaginaalne seeninfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas lööve, urtikaaria) Harv: rasked ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaksia, angioödeem)
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt: depressioon
Närvisüsteemi häired	Sage: pearinglus, peavalu Aeg-ajalt: näo halvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: orofarüngeaalne valu Aeg-ajalt: ninakinnisus Harv: allergiline alveoliit, eosinofiilne pneumoonia Väga harv: organiseeruv pneumoonia*
Seedetrakti häired	Sage: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: kihelus Aeg-ajalt: pustulaarne psoriaas, naha koorumine, akne Harv: eksfoliativne dermatiit, ülitundlikkusvaskuliit Väga harv: bulloosne pemfigoid, kutaanne erütematoosne luupus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: seljavalu, lihasvalu, liigesevalu Väga harv: luupusesarnane sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: väsimus, erütem süstekohal, valu süstekohal Aeg-ajalt: süstekoha reaktsioonid (sh hemorraagiad, verevalumid, süstekoha kõvaks tõmbumine, tursed ja sügelus), asteenia

* Vt lõik 4.4. Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Psoriaasiga, psoriaatilise artriidiga ja Crohni tõvega patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga uuringutes oli infektsioonide ja raskete infektsioonide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. Nende kliiniliste uuringute platseebokontrolliga osas oli ustekinumabiga ravitud patsientidel infektsioonide esinemissagedus 1,36 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 1,34 juhtu. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,03 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (30 rasket infektsiooni 930 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga

ravitud patsientidel 0,03 juhtu (15 rasket infektsiooni 434 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) (vt lõik 4.4).

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mis esindasid ustekinumabi ekspositsiooni 15 227 patsiendiaastat 6710 patsiendil, oli järeljälgimise aja mediaan 1,2 aastat: 1,7 aastat psoriaatilise haiguse uuringutes ja 0,6 aastat Crohni tõve uuringutes. Infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,85 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta ja raskete infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,02 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (289 rasket infektsiooni 15 227 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ning teatatud raskete infektsioonide hulka kuulusid pneumoonia, anaalabstsess, tselluliit, divertikuliit, gastroenteriit ja viirusinfektsioonid.

Kliinilistes uuringutes ei tekkinud tuberkuloosi latentse tuberkuloosiga patsientidel, kes said samaaegselt ravi isoniasiidiga.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebokontrolliga psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve kliiniliste uuringute ajal oli pahaloomuliste kasvajate (v.a mitte-melanoomsed nahavähid) esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,11 juhtu 100 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (1 patsient 929 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,23 juhtu (1 patsient 434 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta). Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel oli 0,43 juhtu 100 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (4 patsienti 929 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,46 juhtu (2 patsienti 433 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta).

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mis kirjeldasid ustekinumabi ekspositsiooni 15 205 patsiendiaastat 6710 patsiendil, oli järeljälgimise aja mediaan 1,2 aastat: 1,7 aastat psoriaatilise haiguse uuringutes ja 0,6 aastat Crohni tõve uuringutes. Pahaloomulistest kasvajatest (v.a mitte-melanoomsed nahavähid) teatati 76 patsiendil 15 205 järeljälgimise patsiendiaasta kohta (esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,50 juhtu jälgimisperioodi 100 patsiendiaasta kohta). Ustekinumabiga ravitud patsientidel oli pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus võrreldav üldpopulatsioonis täheldatuga [standardiseeritud esinemismäär = 0,94 (95% usaldusintervall: 0,73...1,18), mis on kohandatud vanuse, soo ja rassi kohta]. Kõige sagedamini täheldatud pahaloomulised kasvaja peale mitte-melanoomsete nahavähkide olid eesnäärme-, melanoom, kolorektaalne ja rinnaäärnevähk. Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,46 juhtu jälgimisperioodi 100 patsiendiaasta kohta (69 patsienti jälgimisperioodi 15 165 patsiendiaasta kohta). Basaalse ja skvamoosrakulise nahavähi suhe (3 : 1) patsientidel on võrreldav eeldatava suhtega üldises populatsioonis (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus- ja infusioonireaktsioonid

Crohni tõve intravenoosse sissejuhatava ravi uuringutes ei teatatud ühekordse intravenoosse annuse manustamise järgselt ühestki anafülaksia või muu tõsise infusioonireaktsiooni juhtumist. Neis uuringutes teatati infusiooni ajal või ühe tunni jooksul pärast infusiooni tekkinud kõrvaltoimetest 2,2%-l 785-st platseeboravi saanud patsientidest ja 1,9%-l 790-st ustekinumabi soovitatava annusega ravitud patsiendist. Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh anafülaktilistest reaktsioonidest infusioonile (vt lõik 4.4).

Lapsed

6-aastased ja vanemad naastulise psoriaasiga lapsed

Ustekinumabi ohutust on uuritud kahes III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga lastel. Esimene uuring viidi läbi 110-l 12...17-aastaselt patsiendil, keda raviti kuni 60 nädala jooksul, ning teine uuring viidi läbi 44-l 6.11-aastaselt patsiendil, keda raviti kuni 56 nädala jooksul. Üldiselt olid neis kahes uuringus, mis hõlmasid kuni 1 aasta ohutusandmeid, teatatud kõrvaltoimed sarnased nendega, mida täheldati eelnevates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

Crohni tõvega lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Ustekinumabi ohutust on uuritud ühes I faasi ja ühes III faasi uuringus mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega lastel vastavalt kuni 240 nädala ja kuni 52 nädala jooksul. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil selles kohordis (n = 71) sarnane sellega, mida täheldati eelnevates uuringutes Crohni tõvega täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ravimit ühekordselt veenisiseselt manustatud annuses 6 mg/kg, ilma annust limiteeriva toksilisuse ilmnemiseta. Üleannustamise korral on soovitatav patsiendi jälgimine kõrvaltoimete sümptomite või nähtude suhtes ja viivitamatu sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC05.

IMULDOSA on bioloogiliselt sarnane ravim. Üksikasjalik teave on saadaval Euroopa Ravimiameti veebisaidil <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis seondub tugevalt ja spetsiifiliselt inimese tsütokiinide interleukiin (IL)-12 ja IL-23 valguliste p40 ühisalaühikutega. Ustekinumab inhibeerib inimese IL-12 ja IL-23 bioaktiivsust, takistades nende tsütokiinide seondumist nende IL-12Rβ1 retseptorvalguga, mis paikneb immuunrakkude pinnal. Ustekinumab ei saa seonduda IL-12 või IL-23-ga, mis on juba seondunud rakupinna IL-12Rβ1 retseptoritega. Seega ei mõjuta ustekinumab tõenäoliselt täiendavat või antikeha poolt vahendatud IL-12 ja/või IL-23 retseptorit kandva raku tsütotoksilisust. IL-12 ja IL-23 on heterodimeersed tsütokiinid, mida sekreteerivad aktiveeritud antigeeni esitlevad rakud (*antigen presenting cells*, APC), nagu makrofaagid ja dendriidi rakud ja mõlemad tsütokiinid osalevad immuunsüsteemi funktsioneerimises; IL-12 stimuleerib naturaalseid tappurakke ja viib CD4⁺ T-rakkude diferentseerumise T-helper 1 (Th1) fenotüübi suunda, IL-23 soodustab T-helper 17 (Th17) signaalraja toimimist. Kuid IL-12 ja IL-23 ebanormaalsel regulatsiooni on seostatud immuunsuse poolt vahendatud haigustega nagu psoriaas, psoriaatiline artriit, Crohni tõbi.

Seondudes IL-12 ja IL-23 p40 ühisalaühikuga võib ustekinumab avaldada oma kliinilist toimet nii psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve korral läbi Th1 ja Th17 tsütokiinide signaalraja takistamise, mis on kesksed nende haiguste patoloogias.

Crohni tõvega patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravi tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud C-reaktiivse valgu (CRV) ning fekaalse kalprotektiini väärtused. Vähenemine püsis seejärel kogu säilitusfaasi kestel. Uuringu jätkufaasi jooksul hinnati CRV väärtust ja säilitusravi jooksul täheldatud vähenemised olid üldiselt püsivad kuni 252. nädalani.

Immuniseerimine

Pikaajalise psoriaasi jätku-uuringu 2 (PHOENIX 2) ajal tekkis vähemalt 3,5 aasta jooksul ustekinumabiga ravitud täiskasvanud patsientidel samasugune antikeha vastus nii pneumokoki polüsahhariidide kui ka teetanuse vaktsiinide suhtes nagu mittesüsteemselt ravitud psoriaasi kontrollrühmal. Sama suurel hulgal täiskasvanud patsientidel, nii ustekinumabiga ravitud kui ka kontrollrühma patsientidel, tekkisid pneumokoki- ja teetanusevastased antikehad kaitsval tasemel ning sarnased antikehade tiitrid.

Kliiniline efektiivsus

Crohni tõbi

Ustekinumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel (Crohni tõve aktiivsuseindeksi [CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*] skooriga vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450). Kliiniline arendusprogramm koosnes kahest 8 nädalat kestnud intravenoosse sissejuhatava ravi uuringust (UNITI-1 ja UNITI-2), millele järgnes 44 nädalat kestnud subkutaanne ravimi ärajätku säilitava ravi randomiseeritud uuring (IM-UNITI), mis kokkuvõttes tähendas 52 nädalat kestnud ravi.

Sissejuhatava ravi uuringutes osales 1409 patsienti (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$). Mõlema sissejuhatava ravi uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kliinilise ravivastusega (mis määratleti kui CDAI skoori langus ≥ 100 punkti võrra) isikute osakaal 6. nädalal. Efektiivsusandmed koguti ja analüüsiti mõlema uuringu 8. nädalal. Suukaudsete kortikosteroidide, immunomodulaatorite, aminosalitsülaatide ja antibiootikumide samaaegne manustamine oli lubatud ning 75% patsientidest said jätkuvalt vähemalt ühte neist ravimitest. Mõlemas uuringus patsiendid randomiseeriti ning neile manustati 0-nädalal intravenoosselt ühekordse annusena kas ustekinumabi astmeline annus ligikaudu 6 mg/kg (vt tabel 1, lõik 4.2), ustekinumabi fikseeritud annus 130 mg või platseebot.

Uuringus UNITI-1 osalenud patsientidel oli esinenud varasema TNF α -vastase ravi talumatus või ebaõnnestumine. Ligikaudu 48%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 1 varasem TNF α -vastane ravi ning 52%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 2 või 3 varasemat TNF α -vastast ravi. Selles uuringus osalenutest oli saavutanud ebapiisava algse ravivastuse 29,1% patsientidest (esmaselt ravile mitte allunud), 69,4% oli ravivastuse saavutanud, kuid see kadus (sekundaarselt ravile mitte allunud) ning 36,4%-l esines TNF α -vastaste ravide talumatus.

Uuringus UNITI-2 osalenud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ning nad kas ei olnud TNF α -vastast ravi saanud või olid saanud, kuid TNF α -vastane ravi ebaõnnestus (31,4%).

Nii UNITI-1 kui ka UNITI-2 uuringus oli kliinilise ravivastuse ja remissiooniga patsientide osakaal ustekinumabi rühmas suurem kui platseeborühmas (tabel 4). Ustekinumabiga ravitud patsientidel olid kliiniline ravivastus ja remissioon märkimisväärsed juba 3. ravinädalal ning seisundi paranemine jätkus kuni 8. nädalani. Nendes sissejuhatava ravi uuringutes oli efektiivsus kõrgem ning püsis paremini astmelise annuse rühmas võrreldes 130 mg annuserühmaga ning seetõttu on intravenoosseks sissejuhatuseks soovitatav kasutada astmelist annust.

Tabel 4 Kliinilise ravivastuse ja remissiooni indutseerimine uuringutes UNITI-1 ja UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Platseebo N = 247	Ustekinumabi soovitatav annus N = 249	Platseebo N = 209	Ustekinumabi soovitatav annus N = 209
Kliiniline remissioon, 8. nädal	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Kliiniline ravivastus (100 punkti), 6. nädal	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Kliiniline ravivastus (100 punkti), 8. nädal	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Ravivastus 70 punkti, 3. nädal	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Ravivastus 70 punkti, 6. nädal	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Kliinilise remissioonina defineeriti CDAI skoor < 150 ; kliinilise ravivastusena defineeriti CDAI skoori langus vähemalt 100 punkti võrra või kliinilises remissioonis püsimine

Ravivastus 70 punkti tähendab CDAI skoori vähenemist vähemalt 70 punkti võrra

* TNF α -vastase ravi ebaõnnestumine

** Konventsionaalse ravi ebaõnnestumine

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

Säilitusravi uuringus (IM-UNITI) hinnati 388 patsienti, kes saavutasid uuringutes UNITI-1 ja UNITI-2 ustekinumabi sissejuhatava raviga 8. nädalaks 100-punktilise kliinilise ravivastuse. Patsiendid randomiseeriti subkutaanse säilitusravi rühmadesse ning neile manustati 44 nädala jooksul kas 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel, 90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel või platseebot (soovitatav säilitusravi skeem vt IMULDOSA süstelahuse (viaalis ja süstlis) ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2).

44. nädalaks oli kliinilises remissioonis ja ravivastusega patsientide osakaal ustekinumabi rühmas märkimisväärselt suurem kui platseeborühmas (vt tabel 5).

Tabel 5 Kliinilise ravivastuse ja remissiooni püsimine uuringus IM-UNITI (44. nädal; 52 nädalat pärast sissejuhatava annuse manustamist)

	Platseebo*	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 128[†]	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 129[†]
Kliiniline remissioon	36%	53% ^a	49% ^b
Kliiniline ravivastus	44%	59% ^b	58% ^b
Kortikosteroidide vaba kliiniline remissioon	30%	47% ^a	43% ^c
Kliiniline remissioon patsiendirühmades:			
remissioonis säilitusravi alustamisel	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
patsiendid, kes tulid uuringust CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
patsiendid, kes ei ole TNF α -vastast ravi saanud	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
patsiendid, kes tulid uuringust CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Kliinilise remissioonina defineeriti CDAI skoor < 150; kliinilise ravivastusena defineeriti CDAI skoori langus vähemalt 100 punkti võrra või kliinilises remissioonis püsimine

* Platseeborühma kuulusid patsiendid, kes olid saavutanud ravivastuse ustekinumabile ning randomiseeriti säilitusravi alguses platseeborühma.

[†] Patsiendid, kellel ustekinumabi säilitusravi alustamisel oli kliiniline ravivastus 100 punkti

[‡] Patsiendid, kellel oli ebaõnnestunud konventsionaalne ravi, kuid mitte TNF α -vastane ravi

[§] Patsiendid, kellel esines talumatus/ravile mitteallumine TNF α -ravi suhtes

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominaalselt märkimisväärne ($p < 0,05$)

Uuringus IM-UNITI ei säilinud ustekinumabi ravivastus 29 patsiendil 129-st, kes said ravi iga 12 nädala järel. Neil lubati kohandada ustekinumabi annustamissagedust ühe korrani iga 8 nädala järel. Ravivastuse kadumisenä defineeriti CDAI skoori väärtus ≥ 220 punkti ning CDAI skoori suurenemine ≥ 100 punkti võrra algväärtusega võrreldes. 16 nädalat pärast annuse kohandamist oli 41,4% neist patsientidest saavutanud kliinilise remissiooni.

Patsiendid, kes ei saavutanud UNITI-1 ja UNITI-2 uuringutes ustekinumabi sissejuhatava ravi järgselt 8. nädalaks kliinilist ravivastust (476 patsienti), liideti säilitusravi uuringu (IM-UNITI) randomiseerimata osaga ning said uuringusse sisenemisel 90 mg ustekinumabi subkutaanse süste. Kaheksa nädalat hiljem oli 50,5% patsientidest saavutanud kliinilise ravivastuse ning jätkasid säilitusravi skeemiga üks kord iga 8 nädala järel; neist patsientidest, kes jätkasid säilitusannuste manustamist, enamikul püsis ravivastus (68,1%) ja saabus remissioon (50,2%) 44. nädalal suhtega, mis sarnaneb patsientidele, kes olid algselt allunud ustekinumabi sissejuhatavale ravile.

131 patsiendist, kes allusid ustekinumabi sissejuhatavale ravile ja säilitusravi uuringu algul randomiseeriti platseeborühma, kaotas edaspidi ravivastuse 51 patsienti. Neile manustati subkutaanselt

90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel. Enamus patsientidest, kelle ravivastus kadus ning kes alustasid taas ustekinumabiga ravi, tegid seda 24 nädala jooksul pärast sissejuhatavat infusiooni. 16 nädalat pärast esimese subkutaanse ustekinumabi annuse manustamist saavutas 70,6% neist 51 patsiendist kliinilise ravivastuse ning 39,2% kliinilise remissiooni.

Uuringus IM-UNITI 44 nädalat osalenud patsiendid loeti sobivaks jätkama uuringu jätkufaasis. Uuringu jätkufaasi sisenenud ja ustekinumabiga ravi saanud 567 patsiendil püsisid kliiniline remissioon ja ravivastus üldjuhul 252. nädalani nii nendel patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud TNF-ravi kui ka nendel, kellel oli ebaõnnestunud tavapärane ravi.

Selles uuringu jätkufaasis ei tuvastatud Crohni tõvega patsientidel uusi ohutusprobleeme kuni 5 raviaasta jooksul.

Endoskoopia

Ühes alamuuringus hinnati endoskoopiliselt limaskestast välimust 252 patsiendil, kellel oli ravieelselt sobiv endoskoopiline haiguse aktiivsus. Esmaseks tulemusnäitajaks oli *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD skoori muutus võrreldes ravieelsega. SES-CD on koondskoor, mis saadakse 5 niude-käärsoole segmenti hindamisel, võttes arvesse haavandite olemasolu/suurst, haavandilise pinnaga limaskestast osakaalu, mis tahes muude kahjustustega limaskestast osakaalu ja ahenemiste/striktuuride olemasolu/tüüpe. 8. nädalal, pärast ühekordse sissejuhatava intravenoosse annuse saamist, oli SES-CD skoori muutus ustekinumabi rühmas ($n = 155$, keskmine muutus = -2,8) suurem kui platseeborühmas ($n = 97$, keskmine muutus = -0,7, $p = 0,012$).

Fistulite ravivastus

Ravieelselt eritist väljutavate fistulitega patsientide alarühmas (8,8%; $n = 26$) saavutas 12 patsienti 15-st (80%) ustekinumabiga ravitud 44 nädala jooksul fistulite ravivastuse (mis defineeriti kui eritist väljutavate fistulite arvu $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi uuringu algushetkega) võrreldes 5/11 (45,5%) platseebot saanud patsientidest.

Terviseiga seotud elukvaliteet

Terviseiga seotud elukvaliteedi hindamiseks kasutati põletikulise soolehaiguse küsimustikku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) ja SF-36 küsimustikke. Võrreldes platseeboga esines ustekinumabi saanud patsientidel 8. nädalal IBDQ üldskoori ja SF-36 *Mental Component Summary Score* skoori statistiliselt olulisel määral suurem ja kliiniliselt oluline paranemine nii UNITI-1 kui ka UNITI-2 uuringus ning SF-36 *Physical Component Summary Score* skoori paranemine UNITI-2 uuringus. IM-UNITI uuringus ustekinumabiga ravitud patsientidel püsis selline seisundi paranemine 44. nädalani üldiselt paremini kui platseeborühmas. Terviseiga seotud elukvaliteedi paranemine püsis uuringu jätkufaasis üldjuhul 252. nädalani.

Immunogeensus

Ravi ajal ustekinumabiga võivad tekkida ustekinumabivastased antikehad, mis enamasti on neutraliseerivad. Ustekinumabivastaste antikehade teke on seotud ustekinumabi suurenenud kliirensiga Crohni tõvega patsientidel. Toime vähenemist ei ole täheldatud. Puudub ilmne seos ustekinumabivastaste antikehade olemasolu ja süstekoha reaktsioonide tekke vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ustekinumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Crohni tõbi lastel

Mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (määratletud laste Crohni tõve aktiivsusindeksi [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] skoorina > 30) lastel läbi viidud mitmekeskuselise III faasi uuringu (UNITI-Jr) vaheanalüüsis hinnati ustekinumabi ohutust ja efektiivsust 48 lapsel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said ravi 52 nädala jooksul (8 nädalat sissejuhatavat ravi ja 44 nädalat säilitusravi). Uuringusse kaasatud patsientidel oli kas ebapiisav ravivastus eelnevale bioloogilisele või tavapärasele Crohni tõve ravile või nad ei talunud seda. Uuring hõlmas avatud sissejuhatavat ravi, mille käigus manustati intravenoosselt ühekordne ligikaudu 6

mg/kg ustekinumabi annus (vt lõik 4.2), ja sellele järgnes randomiseeritud topeltpime subkutaanse säilitusravi skeem, mille jooksul manustati 90 mg ustekinumabi kas iga 8 nädala või iga 12 nädala järel.

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon sissejuhatava ravi 8. nädalal (määratletud PCDAI skoorina ≤ 10). Kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli 52,1% (25/48), mis on võrreldav täiskasvanutel ustekinumabi III faasi uuringutes täheldatuga.

Kliinilist ravivastust täheldati juba nii vara kui 3. nädalal. Kliinilise ravivastusega patsientide osakaal 8. nädalal (määratletud kui PCDAI skoori vähenemine võrreldes algtasemega $> 12,5$ punkti võrra, kusjuures PCDAI koguskoor ei ületanud 30 punkti) oli 93,8% (45/48).

Tabelis 6 on esitatud teiseste tulemusnäitajate analüüs säilitusravi 44. nädala andmete abil.

Tabel 6. Kokkuvõtte teisestest tulemusnäitajatest säilitusravi 44. nädalal

	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 23	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 25	Patsientide koguarv N = 48
Kliiniline remissioon *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kliiniline remissioon patsientidel, kes olid kliinilises remissioonis sissejuhatava ravi 8. nädalal *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Kliiniline ravivastus †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskoopiline ravivastus £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Kliinilist remissiooni määratleti PCDAI skoorina ≤ 10 punkti.

§ Kortikosteroididevaba remissiooni määratleti PCDAI skoorina ≤ 10 punkti, kusjuures patsient ei olnud saanud kortikosteroide vähemalt 90 päeva jooksul enne säilitusravi 44. nädalat.

† Kliinilist ravivastust määratleti kui PCDAI skoori vähenemist algtasemest $\geq 12,5$ punkti võrra, kusjuures PCDAI koguskoor ei olnud üle 30.

£ Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ vähenemist või SES-CD skoori ≤ 2 patsientidel, kelle algtaseme SES-CD skoor oli ≥ 3 .

Annustamissageduse kohandamine

Patsiendid, kellel pärast säilitusraviskeemiga alustamist oli tekkinud ravivastuse kadumine (*loss of response*, LOR) PCDAI skoori alusel, vastasid annuse kohandamise nõuetele. Patsiendid viidi üle kas iga 12 nädala järel manustamiselt iga 8 nädala järel manustamisele või jätkasid oma ravi iga 8 nädala järel (simuleeritud kohandamine). 2 patsiendi annust kohandati, viies nad üle lühemale annustamisintervallile. Nende patsientide puhul saavutati kliiniline remissioon 100% (2/2) patsientidest 8 nädalat pärast annuse kohandamist.

Sissejuhatava annustamisskeemi ja mõlema säilitusannuse skeemi ohutusprofiilid vähemalt 40 kg kaaluvate laste populatsioonis on võrreldavad sellega, mis tuvastati Crohni tõvega täiskasvanute populatsioonis (vt lõik 4.8).

Põletiku biomarkerid seerumis ja roojas

Säilitusravi 44. nädalal olid keskmised muutused võrreldes algtasemega C-reaktiivse valgu (CRV) ja rooja kalprotektiini kontsentratsioonide puhul vastavalt -11,17 mg/l (24,159) ja -538,2 mg/kg (1271,33).

Tervisega seotud elukvaliteet

Pärast 52. nädalat täheldati IMPACT-III koguskooride ja kõigi alamskooride (soolesümptomid, kurnatuse süsteemsed sümptomid ja heaolu) kliiniliselt olulist paranemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast soovitatava sissejuhatava annuse intravenooset manustamist täheldati 1 tund pärast infusiooni ustekinumabi mediaanset maksimaalset kontsentratsiooni väärtusega 126,1 mikrogrammi/ml Crohni tõvega patsientidel.

Jaotumine

Pärast ravimi ühekordset veenisisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel lõppfaasi ajal jaotusruumala mediaan (V_z) vahemikus 57 kuni 83 ml/kg.

Biotransformatsioon

Ustekinumabi täpne metaboolne rada ei ole teada.

Eritumine

Pärast ravimi ühekordset veenisisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel süsteemse kliirensi (CL) mediaan vahemikus 1,99 kuni 2,34 ml/ööpäevas/kg. Ustekinumabi poolväärtusaja mediaan ($t_{1/2}$) oli Crohni tõve, psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidiga patsientidel ligikaudu 3 nädalat, jäädes kõigi psoriaasi ja psoriaatilise artriidi uuringute lõikes vahemikku 15 kuni 32 ööpäeva.

Lineaarsus

Ustekinumabi süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suurenes psoriaasiga patsientidel enam-vähem annusest sõltuvalt pärast ühekordset veenisisest manustamist annusevahemikus 0,09 mg/kg kuni 4,5 mg/kg.

Patsientide erirühmad

Puuduvad farmakokineetilised andmed neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta. Eakatel patsientidel ja lastel kehakaaluga alla 40 kg ei ole intravenoosse ustekinumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Ustekinumabi kliirensi erinevusi Crohn'i tõvega patsientidel mõjutasid kehakaal, albumiini tase seerumis, sugu ja ustekinumabivastaste antikehade staatus, kusjuures kehakaal oli peamiseks jaotusruumala mõjutanud kaasmuutujaks. Lisaks sellele mõjutasid Crohni tõve puhul kliirensi erinevusi C-reaktiivne valk, TNF antagonistiga ravi ebaõnnestumise staatus ja rass (Aasia ja mitte-Aasia päritolu). Nende kaasmuutujate mõju vastavatele FK parameetritele oli $\pm 20\%$ piires tüüpilistest või referentsväärtustest, seega ei ole nende kaasmuutujate puhul annuse kohandamine õigustatud. Immunomodulaatorite samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt ustekinumabi jaotumist.

CYP450 ensüümide regulatsioon

Inimese maksarakkudega läbi viidud *in vitro* uuringus hinnati IL-12 ja IL-23 toimeid CYP450 ensüümide regulatsioonile. Uuringu tulemustest selgus, et IL-12 ja/või IL-23 (kontsentratsioonis 10 ng/ml) ei mõjutanud inimese CYP450 ensüümide (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4, vt lõik 4.5) aktiivsust.

Lapsed

Crohni tõvega lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg, keda raviti soovitatava kehakaalupõhise annusega, olid ustekinumabi kontsentratsioonid seerumis üldiselt võrreldavad Crohni tõvega täiskasvanute rühmal täheldatuga, keda raviti täiskasvanute kehakaalupõhise annusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele (nt organtoksilisust). *Cynomolgus*-ahvidel läbiviidud arengu ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes mingeid toimeid isaste viljakusele, sünnidefekte ega arengutoksilisust ei täheldatud. Kui analoogset antikeha IL-12/23 suhtes kasutati hiirtel, ei täheldatud toimeid emaste viljakusnäitajatele.

Annused, mida kasutati loomkatsetes, olid ligikaudu kuni 45 korda suuremad kui kõige suuremad annused, mida manustatakse psoriaasiga patsientidele ja need andsid ahvidel maksimaalse plasmakontsentratsiooni, mis oli rohkem kui 100 korda suurem inimestel täheldatust.

Kartsinogeensuse uuringuid ustekinumabil läbi ei viidud, kuna puuduvad sobivad mudelid antikeha jaoks, millel on ristuv reaktiivsus näriliste IL-12/23 p40-ga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaatdihüdraat (E385)
L-histidiin
L-histidiin vesinikkloriidmonohüdraat
L-metioniin
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. IMULDOSA't tohib lahjendada ainult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses. IMULDOSA't ei tohi manustada samaaegselt sama infusioonitee kaudu koos teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Mitte lasta külmuda.
Pärast lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C või 7 päeva jooksul 5°C.

Mikrobioloogilise saastatuse ohust lähtuvalt tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutuseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt olla pikem kui 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

26 ml lahust I tüüpi klaasist 30 ml viaalis, mis on suletud kaetud butüülkummist korgiga. IMULDOSA on saadaval pakendites, milles on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahust IMULDOSA viaalis ei tohi loksutada. Lahust tuleb enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt hinnata. Lahus on värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv. Ravimit ei tohi kasutada, kui lahus on teistsugust värvi või hägune või kui lahuses leidub muid osakesi.

Lahjendamine

IMULDOSA infusioonilahuse kontsentradi lahjendamine ja ettevalmistamine peab toimuma aseptika reegleid järgides tervishoiutöötaja poolt.

1. Patsiendi kehakaalu alusel arvutage välja annus ja vajalik IMULDOSA viaalide arv (vt lõik 4.2, tabel 1). Üks 26 ml IMULDOSA viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi. Kasutage alati kogu IMULDOSA viaali sisu.
2. Tõmmake 250 ml infusioonikotist välja ja visake minema 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuse kogus, mis vastab lisatava IMULDOSA kogusele (iga vajamineva IMULDOSA viaali kohta tuleb infusioonikotist eemaldada 26 ml naatriumkloriidi lahust, st kui kasutatakse 2 viaali, tuleb eemaldada 52 ml, 3 viaali kasutamisel 78 ml ja 4 viaali kasutamisel 104 ml).
3. Tõmmake igast viaalist süstlasse 26 ml IMULDOSA't ning lisage ravim 250 ml infusioonikotti. Infusioonikoti lõplik maht peab olema 250 ml. Segage ettevaatlikult.
4. Enne manustamist kontrollige lahjendatud lahust visuaalselt. Ärge kasutage ravimit, kui selles on läbipaistmatuid osakesi või võõrkehasid või kui lahuse värvus on muutunud.
5. Lahjendatud lahus tuleb manustada vähemalt üks tund kestva infusioonina. Lahjendatud ravimi infundeerimine peab olema lõpetatud 24 tunni jooksul alates infusioonikotis lahjendamisest.
6. Kasutage üksnes sisseehitatud steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega filtriga (poori suurus 0,2 mikromeetrit) infusioonisüsteemi.
7. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1872/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12 detsember 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMULDOSA, 45 mg süstelahus süstlis

IMULDOSA, 90 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

IMULDOSA, 45 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi (*ustekinumabum*) 0,5 ml lahuses.

IMULDOSA, 90 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi (*ustekinumabum*) 1 ml lahuses.

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis on suunatud interleukiin (IL)-12/23 vastu ning toodetud hiire müeloomi rakuliinis, kasutades rekombinantse DNA tehnoloogiat.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga mahuühik sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80, mis vastab 0,02 mg-le 45 mg annuses

Iga mahuühik sisaldab 0,05 mg polüsorbaat 80, mis vastab 0,04 mg-le 90 mg annuses

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

IMULDOSA, 45 mg süstelahus süstlis (süstelahus)

IMULDOSA, 90 mg süstelahus süstlis (süstelahus)

Lahus on värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas

Mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel teised süsteemsed raviviisid ei anna ravivastust või esineb vastunäidustusi või talumatust teiste süsteemsete raviviiside suhtes, sh tsüklosporiini, metotreksaadi (MTX) või PUVA-ravi (psoraleen ja ultraviolet-A) suhtes (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

IMULDOSA on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi korral lastel ja noorukitel alates 6. eluaastast, kellel teised süsteemsed ravimeetodid või fototeraapia ei ole olnud piisavad või kes neid ei talu (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit (PsA)

IMULDOSA üksinda või kombinatsioonis MTX-ga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kui vastus eelnevale ravile mittebioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMARR) ei ole olnud piisav (vt lõik 5.1).

Crohni tõbi täiskasvanutel

IMULDOSA on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või TNF α antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Crohni tõbi lastel

IMULDOSA on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravile on olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

IMULDOSA'ga ravi tohib läbi viia nende arstide järelevalve all ja juhendamisel, kellel on kogemusi selliste seisundite diagnoosimises ja ravis, mille raviks IMULDOSA on näidustatud.

Annustamine

Naastuline psoriaas

Subkutaanselt manustatav IMULDOSA algannus on 45 mg, millele järgneb 45 mg annus 4 nädalat hiljem ja seejärel iga 12 nädala järel.

Patsientidel, kellel ei ole tekkinud ravivastust kuni 28-nädalase raviga, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Patsiendid kehakaaluga > 100 kg

Patsientidele, kes kaaluvad üle 100 kg, manustatakse nahaalusi 90 mg algannus, millele järgneb 90 mg annus 4 nädalat hiljem ja seejärel iga 12 nädala järel. Neil patsientidel oli efektiivne ka 45 mg annus. Siiski oli 90 mg annus veelgi tõhusam (vt lõik 5.1, tabel 3).

Psoriaatiline artriit (PsA)

Subkutaanselt manustatav IMULDOSA algannus on 45 mg, millele järgneb 45 mg annus 4 nädalat hiljem ja seejärel iga 12 nädala järel. Üle 100 kg kehakaaluga patsientidel võib teise võimalusena kasutada annust 90 mg.

Patsientide puhul, kes ei ole ravile reageerinud ka pärast 28-nädalast ravi, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole ustekinumabi kasutamist uuritud. Seetõttu ei saa mingeid annustamissoovitusi anda.

Lapsed

Ustekinumabi ohutus ja efektiivsus alla 6-aastastel psoriaasiga lastel ja alla 18-aastastel psoriaatilise artriidiga lastel ei ole veel tõestatud.

Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)

Kehakaalul põhinev IMULDOSA soovitatav annus on näidatud allpool (tabel 1). IMULDOSA't tuleb manustada nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala tagant.

Tabel 1 Soovitatav IMULDOSA annus psoriaasiga lastel

Kehakaal annustamise hetkel	Soovitatav annus
< 60 kg*	-
$\geq 60 \dots \leq 100$ kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* IMULDOSA ei ole saadaval patsientidele, kes vajavad alla 45 mg täisannust. Kui on vaja alternatiivset annust, tuleks kasutada teisi sellist võimalust pakkuvaid ustekinumabi tooteid.
--

Puudub IMULDOSA annustamisvorm, mis võimaldaks alla 60 kg kaaluvatele lastele kehakaalupõhist annustamist. Alla 60 kg kaaluvatele patsientidele tuleb annustada täpselt (mg/kg), kasutades teist ustekinumabi preparaati, 45 mg süstelahust viaalides, mis võimaldab kaalupõhist annustamist.

Ravi lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ravi ei ole 28. nädalaks tulemusi andnud.

Crohni tõbi täiskasvanutel

Raviskeemi alusel manustatakse IMULDOSA esimene annus intravenoosselt. Teave intravenoosse annustamisskeemi alusel manustamise kohta: vt IMULDOSA 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

Esimene IMULDOSA 90 mg subkutaanne annus manustatakse 8 nädalat pärast intravenoosse annuse manustamist. Seejärel on soovitatav jätkata annustamist iga 12 nädala järel.

Patsiendid, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust 8 nädalat pärast esimest subkutaanset annust, võivad sel ajal saada teise subkutaanse annuse (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kellel kaob ravivastus iga 12 nädala järel manustamisel, võib olla kasu annustamisintervallide lühendamisest 8 nädalani (vt lõik 5.1, lõik 5.2).

Edaspidi võib patsientide ravi sõltuvalt kliinilisest hinnangust jätkuda kas iga 8 nädala järel või iga 12 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kellel 16 nädalat pärast i.v. sissejuhatava ravi annust või 16 nädalat pärast 8-nädalaste annustamisintervallidega säilitusannustele üleminekut ei ole saavutatud ühtki tõendit terapeutilisest kasust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

IMULDOSA'ga ravi ajal võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide kasutamist. Patsientidel, kes saavutavad IMULDOSA'ga ravivastuse, võib vastavalt ravistandarditele kortikosteroidravi vähendada või ära jätta.

Crohni tõve puhul on pärast ravi katkestamist ravi jätkamine subkutaansete annustega iga 8 nädala järel ohutu ja efektiivne.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

Selles patsiendirühmas ei ole ustekinumabi kasutamist uuritud. Seetõttu ei saa mingeid annustamissoovitusi anda.

Lapsed

Crohni tõbi lastel (patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Raviskeemi alusel manustatakse IMULDOSA esimene annus intravenoosselt. Teave intravenoosse annustamisskeemi alusel manustamise kohta: vt IMULDOSA 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

Esimene IMULDOSA 90 mg subkutaanne annus manustatakse 8 nädalat pärast intravenoosse annuse manustamist. Seejärel on soovitatav jätkata annustamist iga 12 nädala järel.

Patsientide puhul, kellel kaob ravivastus iga 12 nädala järel manustamisel, võib olla kasu annustamisintervallide lühendamisest 8 nädalani (vt lõik 5.1, lõik 5.2).

Edaspidi võib patsientide ravi sõltuvalt kliinilisest otsusest jätkuda kas iga 8 nädala järel või iga 12 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kellel 16 nädalat pärast i.v. sissejuhatava ravi annust või 16 nädalat pärast annuse kohandamist ei ole saavutatud ühtki tõendit terapeutilisest kasust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Ravi ajal IMULDOSA'ga võib jätkata immunomodulaatorite, 5-aminosalitsülaatide (5-ASA), antibiootikumide ja/või kortikosteroidide kasutamist. Patsientidel, kes saavutavad IMULDOSA'ga ravivastuse, võib vastavalt ravistandarditele neid ravimeid vähendada või ära jätta.

IMULDOSA ohutus ja efektiivsus Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

IMULDOSA 45 mg ja 90 mg süstlid on mõeldud ainult nahaaluseks süsteks. Võimalusel tuleb süstekohana vältida psoriaatilisi nahapiirkondi.

Pärast vastava nahaaluse süstimistehnika koolituse läbimist võivad patsiendid ise või nende hooldajad IMULDOSA't süstida, kui arst leiab, et see on sobilik. Arst peab siiski tagama asjakohase patsientide jälgimise. Patsiendile või hooldajale tuleb öelda, et ta süstiks määratud IMULDOSA koguse vastavalt toodud juhistele. Üldised manustamisjuhised on toodud pakendi infolehes.

Täiendavad juhised valmistamiseks ja erihoiatused ravimi käsitlemiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline, aktiivne infektsioon (nt aktiivne tuberkuloos; vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Ustekinumabil on potentsiaal suurendada infektsioonide riski ja reaktiveerida latentseid infektsioone. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses jälgimisuuringus psoriaasiga patsientidel on ustekinumabi saanutel täheldatud raskeid bakteriaalseid, seen- ja viirusinfektsioone (vt lõik 4.8).

Ustekinumabiga ravitud patsientidel on teatatud oportunistlikest infektsioonidest, sh tuberkuloosi reaktivatsioonist, teistest oportunistlikest bakteriaalsetest infektsioonidest (sh atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon, *listeria* meningiit, *legionella* pneumoonia ja nokardioos), oportunistlikest seeninfektsioonidest, oportunistlikest viirusinfektsioonidest (sh *herpes simplex* 2 põhjustatud entsefaliit) ja parasiitide infektsioonidest (sh silma toksoplasmoos).

Ettevaatlik tuleb olla, kui kaalutakse IMULDOSA manustamist kroonilise infektsiooniga patsientidele või patsientidele, kelle anamneesis esineb taastuvaid infektsioone (vt lõik 4.3).

Enne IMULDOSA'ga ravi alustamist tuleb patsiente hinnata tuberkuloosi infektsiooni suhtes. IMULDOSA't ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Latentse tuberkuloosi raviga tuleb alustada enne IMULDOSA manustamist. Enne IMULDOSA'ga ravi alustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka patsientidel, kellel on esinenud latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle adekvaatset ravi kulgu ei ole võimalik kinnitada. IMULDOSA't saavaid patsiente tuleb ravi ajal ja pärast seda hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes.

Patsientidele tuleb öelda, et nad otsiksid meditsiinilist abi, kui ilmnevad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid. Kui patsiendil tekib raske infektsioon, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja IMULDOSA't ei tohi infektsiooni taandumiseni manustada.

Pahaloomulised kasvaja

Immunosuppressantidel nagu ustekinumab on potentsiaal suurendada pahaloomuliste kasvaja riski. Mõnedel patsientidel, kes said ustekinumabi kliinilistes uuringutes, ja turuletulekujärgses jälgimisuuringus psoriaasiga patsientidel, tekkisid nii pahaloomulised nahakasvaja kui nahaga mitte seotud pahaloomulised kasvaja (vt lõik 4.8). Psoriaasiga patsientidel, kes on oma haiguse kestel saanud ravi teiste bioloogiliste ravimitega, võib olla suurem risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks.

Ei ole läbi viidud uuringuid, kus patsientidel esines anamneesis pahaloomulisi kasvaja või kus patsiendid jätkasid ravi vaatamata sellele, et neil tekkis ustekinumabiga ravi ajal pahaloomuline kasvaja. Seetõttu tuleb IMULDOSA manustamisel sellistele patsientidele olla ettevaatlik.

Kõiki patsiente, eriti üle 60-aastaseid, kellel on anamneesis pikaaegne immunosuppressantravi või PUVA-ravi, tuleb jälgida nahavähi tekke suhtes (vt lõik 4.8).

Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, mõnel juhul mitu päeva pärast ravi. Tekkinud on anafülaksia ja angioödeem. Anafülaktilise või ükskõik millise raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb rakendada sobivat ravi ja IMULDOSA kasutamine katkestada (vt lõik 4.8).

Respiratoorsed reaktsioonid

Ustekinumabi müügiloo väljastamise järgse kasutamise jooksul on teatatud allergilise alveoliidi, eosinofiilse pneumoonia ja mitteinfektsioosse organiseeruva pneumoonia juhtudest. Kliinilisteks ilminguteks olid köha, düspnoe ja interstitsiaalsed infiltraadid, mis tekkisid pärast ühe kuni kolme annuse manustamist. Tõsiste tagajärgede hulka kuulusid hingamispuudulikkus ja pikenenud haiglaravi. Teatati seisundi paranemisest pärast ustekinumabi manustamise lõpetamist ning mõnedel juhtudel ka kortikosteroidide manustamisest. Kui infektsioon on välistatud ja diagnoos on kinnitatud, tuleb lõpetada ustekinumabi manustamine ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed sündmused

Psoriaasiga patsientidel, kes said ustekinumabi turuletulekujärgses jälgimisuuringus, on täheldatud kardiovaskulaarseid sündmusi, sh müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarsed juhud. Ravi ajal ustekinumabiga tuleb regulaarselt hinnata kardiovaskulaarsete haiguste riskitegureid.

Vaktsineerimine

Bakterite või viiruste elusvaktsiine (nagu *Bacillus Calmette-Guerin* 'i, BCG) ei soovitata koos IMULDOSA'ga kasutada. Patsientidel, kellele on hiljuti manustatud bakterite või viiruste elusvaktsiine, ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest transmissioonist elusvaktsiinide mõjul ustekinumabi saaval patsientidel. Enne bakterite või viiruste elusvaktsiini manustamist tuleb IMULDOSA'ga ravi pärast viimase annuse manustamist vähemalt 15 nädalaks peatada ja ravimit võib uuesti kasutama hakata alles 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Arstid peavad enne vaktsiini määramist lugema vastava vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõtet, et saada täiendavat infot ja juhiseid immunosuppressantide kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümneme kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Patsiendid, kes saavad IMULDOSA't, võivad samaaegselt saada inaktiveeritud või surmatud vaktsiini.

Pikaajaline ravi ustekinumabiga ei suru maha humoraalset immuunvastust pneumokoki polüsahhariidide ega teetanuse vaktsiinide vastu (vt lõik 5.1).

Samaaegne immunosupressiivne ravi

Ustekinumabi tõhusust ja ohutust ei ole psoriaasi uuringutes hinnatud, kui samaaegselt kasutatakse teisi immunosupressante, sh bioloogilisi preparaate või fototeraapiat. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve ja haavandilise koliidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Teiste immunosupressantide ja IMULDOSA samaaegsel kasutamisel või üleminekul mõne teise bioloogilise immunosupressandi kasutamiselt tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Immunoteraapia

Ustekinumabi ei ole hinnatud patsientidel, kellel on läbi viidud allergia immunoteraapia. Ei ole teada, kas ustekinumab võib allergia immunoteraapiat mõjutada.

Rasked nahareaktsioonid

Psoriaasiga patsientidel on pärast ravi ustekinumabiga teatatud eksfoliatiivsest dermatiidist (vt lõik 4.8). Naastulise psoriaasiga patsientidel võib haiguse loomuliku kulu käigus tekkida erütrodermiline psoriaas, mille sümptomid on eristamatud eksfoliatiivsest dermatiidist. Patsientide psoriaasi jälgimisel peavad arstid olema valvsad erütrodermilise psoriaasi ja eksfoliatiivse dermatiidi sümptomite suhtes. Kui need sümptomid tekivad, tuleb alustada asjakohast ravi. Kui kahtlustatakse ravimreaktsiooni, tuleb ravi IMULDOSA'ga lõpetada.

Luupusega seotud seisundid

Ustekinumabiga ravitud patsientidel on teatatud luupusega seotud seisundite, sh kutaanse erütematoosse luupuse ja luupusesarnase sündroomi, juhtudest. Kui tekivad nahakahjustused, eriti päikese eest kaitsmata piirkondades või kui nendega kaasneb artralgia, peab patsient kohe pöörduma arstile. Kui luupusega seotud seisundi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Kinnitatud näidustuste kliinilistes uuringutes ei täheldatud 65-aastastel ja vanematel ustekinumabi saavatel patsientidel erinevusi efektiivsuses või ohutuses võrreldes nooremate patsientidega, kuid 65-aastaste ja vanemate patsientide arv ei olnud piisav, et hinnata nende ravivastust võrreldes nooremate patsientidega. Kuna eakate patsientide populatsioonis on infektsioonide esinemissagedus üldiselt suurem, tuleb eakate ravis kasutada ravimit ettevaatusega.

Polüsorbaat 80

IMULDOSA iga mahuühik sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 (E433), mis vastab 0,02 mg-le 45 mg annuses.

IMULDOSA iga mahuühik sisaldab 0,05 mg polüsorbaat 80 (E433), mis vastab 0,04 mg-le 90 mg annuses.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiine ei tohi koos IMULDOSA'ga manustada.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümne kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et

ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Inimestel ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. III faasi uuringute populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis uuriti ravimite, mida psoriaasiga patsiendid kõige sagedamini samaaegselt kasutavad (sh paratsetamool, ibuprofeen, atsetüülsalitsüülhape, metformiin, atorvastatiin ja levotüroksiin), toimeid ustekinumabi farmakokineetikale. Ei leitud mingeid viiteid sellele, et ustekinumabil oleks koostoimeid nimetatud samaaegselt kasutatavate ravimitega. See analüüs põhines vähemalt 100 patsiendi andmetel (> 5% uuritud populatsioonist), kes said samaaegselt neid ravimeid vähemalt 90% ulatuses uuringu ajast. Ustekinumabi farmakokineetikat ei mõjutanud samaaegne MTX-i, MSPVA-de, 6-merkaptopuriini, asatiopriini ja suukaudsete kortikosteroidide manustamine psoriaatilise artriidi või Crohni tõve patsientidele, eelnev kokkupuude TNF α vastaste ainetega psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega patsientidel.

Ühe *in vitro* uuringu põhjal ei ole samal ajal CYP450 substraate kasutavatel patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Ustekinumabi kasutamise ohutust ja tõhusust koos teiste immunosupressantidega, sh bioloogiliste preparaatide või fototeraapiaga, ei ole psoriaasi uuringutes uuritud. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed mõõduka arvu raseduste kohta pärast kokkupuudet ustekinumabiga, mille tulemused olid teada (sh enam kui 450 rasedust, mille puhul kokkupuude toimus esimesel trimestril), ei näita suurte kaasasündinud väärarengute riski suurenemist vastsündinul.

Loomkatsetest ei nähtu otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Olemasolev kliiniline kogemus on siiski piiratud. Ettevaatusabinõuna on soovitatav IMULDOSA kasutamist raseduse ajal vältida.

Ustekinumab läbib platsentaarbarjääri ja seda on tuvastatud raseduse ajal ustekinumabiga ravitud naissoost patsientidele sündinud imikute seerumis. Selle leiu kliiniline mõju on teadmata, kuid üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud imikutel võib olla suurenenud infektsioonirisk.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümneme jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Imetamine

Piiratud andmed avaldatud kirjandusallikatest viitavad sellele, et ustekinumab eritub inimese rinnapiima väga väikestes kogustes. Loomkatsetest nähtub, et ustekinumab eritub vähesel määral rinnapiima. Ei ole teada, kas ustekinumab imendub pärast suukaudset manustamist süsteemselt. Kuna ustekinumab võib imikutel kõrvaltoimeid põhjustada, tuleb teha otsus, kas katkestada rinnapiimaga toitmine ravi ajal ja 15 nädalat pärast ravi lõppu või katkestada IMULDOSA'ga ravi, lähtudes rinnapiimaga toitmise kasulikest toimetest lapsele ja IMULDOSA'ga ravi kasulikest toimetest emale.

Fertiilsus

Ustekinumabi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IMULDOSA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ustekinumabiga läbiviidud täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve kliiniliste uuringute kontrolliga osades olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 5%) nasofarüingiit ja peavalu. Enamik neist olid kerged ja nende puhul ei olnud vaja uuringuaegset ravi lõpetada. Ustekinumabiga teatatud kõige raskem kõrvaltoime oli tõsine ülitundlikkusreaktsioon, sh anafülaksia (vt lõik 4.4). Psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve patsientide üldised ohutusprofiilid olid sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool kirjeldatud ohutusandmed peegeldavad ekspositsiooni täiskasvanud patsientidel ustekinumabile 14-s II ja III faasi uuringus 6710 patsiendil (4135 psoriaasiga ja/või psoriaatilise artriidiga ja 1749 Crohni tõvega patsienti). See hõlmab ekspositsiooni ustekinumabile psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõvega patsientidel kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel kestusega vähemalt 6 kuud (4577 patsienti) või vähemalt 1 aasta (3648 patsienti). 2194 psoriaasi ja Crohni tõvega patsiendi ekspositsiooni kestus oli vähemalt 4 aastat ning 1148 psoriaasi või Crohni tõvega patsiendi ekspositsiooni kestus oli vähemalt 5 aastat.

Tabelis 2 on toodud kokkuvõtte täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest, samuti turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus: kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüingiit, sinusiit Aeg-ajalt: tselluliit, hambainfektsioonid, vöötohatis, alumiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, vulvovaginaalne seeninfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas lööve, urtikaaria) Harv: rasked ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaksia, angioödeem)
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt: depressioon
Närvisüsteemi häired	Sage: pearinglus, peavalu Aeg-ajalt: näo halvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: orofarüingeaalne valu Aeg-ajalt: ninakinnisus Harv: allergiline alveoliit, eosinofiilne pneumoonia Väga harv: organiseeruv pneumoonia*
Seedetrakti häired	Sage: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: kihelus Aeg-ajalt: pustulaarne psoriaas, naha koorumine, akne Harv: eksfoliativne dermatiit, ülitundlikkusvaskuliit Väga harv: bulloosne pemfigoid, kutaanne erütematoosne luupus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: seljavalu, lihasevalu, liigesevalu Väga harv: luupusesarnane sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: väsimus, erüteem süstekohal, valu süstekohal Aeg-ajalt: süstekoha reaktsioonid (sh hemorraagiad, verevalumid, süstekoha kõvaks tõmbumine, tursed ja sügelus), asteenia

* Vt lõik 4.4. Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Psoriaasiga, psoriaatilise artriidiga ja Crohni tõvega patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga uuringutes oli infektsioonide ja raskete infektsioonide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. Nende kliiniliste uuringute platseebokontrolliga osas oli ustekinumabiga ravitud patsientidel infektsioonide esinemissagedus 1,36 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 1,34 juhtu. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,03 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (30 rasket infektsiooni 930 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,03 juhtu (15 rasket infektsiooni 434 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) (vt lõik 4.4).

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mis esindasid ustekinumabi ekspositsiooni 15 227 patsiendiaastat 6710 patsiendil, oli järeljälgimise aja mediaan 1,2 aastat: 1,7 aastat psoriaatilise haiguse uuringutes, 0,6 aastat Crohni tõve uuringutes ja 2,3 aastat haavandilise koliidi uuringutes. Infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,85 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,02 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (289 tõsist infektsiooni 15 227 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ning teatatud tõsiste infektsioonide hulka kuulusid pneumoonia, anaalabstsess, tselluliit, divertikuliit, gastroenteriit ja viirusinfektsioonid.

Kliinilistes uuringutes ei tekkinud tuberkuloosi latentse tuberkuloosiga patsientidel, kes said samaaegselt ravi isoniaasiidiga.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebokontrolliga psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve kliinilise uuringu ajal oli pahaloomuliste kasvajate (v.a mitte-melanoomsed nahavähid) esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,11 juhtu 100 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (1 patsient 929 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,23 juhtu (1 patsient 434 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta). Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel oli 0,43 juhtu 100 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (4 patsienti 929 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,46 juhtu (2 patsienti 433 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta).

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mis kirjeldasid ustekinumabi ekspositsiooni 15 205 patsiendiaastat 6710 patsiendil, mediaanne järeljälgimise aeg oli 1,2 aastat: 1,7 aastat psoriaatilise haiguse uuringutes, 0,6 aastat Crohni tõve uuringutes ja 2,3 aastat haavandilise koliidi uuringutes. Pahaloomulistest kasvajatest (v.a mitte-melanoomsed nahavähid) teatati 76 patsiendil 15 205 järeljälgimise patsiendiaasta kohta (esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,50 juhtu jälgimisperioodi 100 patsiendiaasta kohta). Ustekinumabiga ravitud patsientidel oli pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus võrreldav üldpopulatsioonis täheldatuga [standardiseeritud esinemismäär = 0,94

(95% usaldusintervall: 0,73...1,18), mis on kohandatud vanuse, soo ja rassi kohta]. Kõige sagedamini täheldatud pahaloomulised kasvaja peale mitte-melanoomsete nahavähkide olid eesnäärmevähk, melanoom, kolorektaalne ja rinnanäärmevähk. Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,46 juhtu jälgimisperioodi 100 patsientaasta kohta (69 patsienti jälgimisperioodi 15 165 patsientaasta kohta). Basaalse ja skvamoosrakulise nahavähi suhe (3 : 1) patsientidel on võrreldav eeldatava suhtega üldises populatsioonis (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ustekinumabi psoriaasi ja psoriaatilise artriidi kliiniliste uuringute kontrollitud perioodidel on nii lööbeid kui urtikaariat täheldatud < 1% patsientidest (vt lõik 4.4).

Lapsed

6-aastased ja vanemad naastulise psoriaasiga lapsed

Ustekinumabi ohutust on uuritud kahes III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga lastel. Esimene uuring viidi läbi 110-l 12...17-aastaselt patsiendil, keda raviti kuni 60 nädala jooksul, ning teine uuring viidi läbi 44-l 6...11-aastaselt patsiendil, keda raviti kuni 56 nädala jooksul. Üldiselt olid neis kahes uuringus, mis hõlmasid kuni 1 aasta ohutusandmeid, teatatud kõrvaltoimed sarnased nendega, mida täheldati eelnevates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

Crohni tõvega lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Ustekinumabi ohutust on uuritud ühes I faasi ja ühes III faasi uuringus mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega lastel vastavalt kuni 240 nädala ja kuni 52 nädala jooksul. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil selles kohordis (n = 71) sarnane sellega, mida täheldati eelnevates uuringutes Crohni tõvega täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ravimit ühekordselt veenisiseselt manustatud annuses 6 mg/kg, ilma annust limiteeriva toksilisuse ilmnemiseta. Üleannustamise korral on soovitatav patsiendi jälgimine kõrvaltoimete sümptomite või nähtude suhtes ja viivitamatu sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC05.

IMULDOSA on bioloogiliselt sarnane ravim. Üksikasjalik teave on saadaval Euroopa Ravimiameti veebisaidil <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis seondub tugevalt ja spetsiifiliselt inimese tsütokiinide interleukiin (IL)-12 ja IL-23 valguliste p40 ühisalaühikutega. Ustekinumab inhibeerib inimese IL-12 ja IL-23 bioaktiivsust, takistades nende tsütokiinide seondumist nende IL-12Rβ1 retseptorvalguga, mis paikneb immuunrakkude pinnal. Ustekinumab ei saa seonduda IL-12 või IL-23-ga, mis on juba seondunud rakupinna IL-12Rβ1 retseptoritega. Seega ei mõjuta ustekinumab tõenäoliselt täiendavat või antikeha poolt vahendatud IL-12 ja/või IL-23 retseptorit kandva raku tsütotoksilisust. IL-12 ja IL-23 on heterodimeersed tsütokiinid, mida sekreteerivad aktiveeritud antigeeni esitlevad rakud (*antigen presenting cells*, APC), nagu makrofaagid ja dendriidi rakud ja mõlemad tsütokiinid osalevad immuunsüsteemi funktsioneerimises; IL-12 stimuleerib naturaalseid tappurakke ja viib CD4⁺ T-rakkude diferentseerumise T-helper 1 (Th1) fenotüübi

suunda, IL-23 soodustab T-helper 17 (Th17) signaalraja toimimist. Kuid IL-12 ja IL-23 ebanormaalsed regulatsioonid on seostatud immuunsuse poolt vahendatud haigustega nagu psoriaas, psoriaatiline artriit ja Crohni tõbi.

Seondudes IL-12 ja IL-23 p40 ühisalaühikuga võib ustekinumab avaldada oma kliinilist toimet nii psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve korral läbi Th1 ja Th17 tsütokiinide signaalraja takistamise, mis on kesksed nende haiguste patoloogias.

Crohni tõvega patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravi tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud C-reaktiivse valguga (CRV) ning fekaalse kalprotektiini väärtused. Vähenemine püsis seejärel kogu säilitusfaasi kestel. Uuringu jätkufaasi jooksul hinnati CRV väärtust ja säilitusravi jooksul täheldatud vähenemised olid üldiselt püsivad kuni 252. nädalani.

Immuniseerimine

Pikaajalise psoriaasi jätku-uuringu 2 (PHOENIX 2) ajal tekkis vähemalt 3,5 aasta jooksul ustekinumabiga ravitud täiskasvanud patsientidel samasugune antikeha vastus nii pneumokoki polüsahhariidide kui ka teetanuse vaktsiinide suhtes nagu mittesüsteemselt ravitud psoriaasi kontrollrühmal. Sama suurel hulgal täiskasvanud patsientidel, nii ustekinumab'iga ravitud kui ka kontrollrühma patsientidel, tekkisid pneumokoki- ja teetanusevastased antikehad kaitsval tasemel ning sarnased antikehade tiitrid.

Kliiniline efektiivsus

Naastuline psoriaas (täiskasvanud patsiendid)

Ustekinumabi ohutust ja tõhusust hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas ja platseebokontrollitud uuringus 1996 patsiendil, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas ja kellele sobis fototeraapia või süsteemne ravi. Lisaks võrreldi ustekinumabi ja etanertsepti randomiseeritud, pimehindajaga, aktiivse kontrolliga uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel, kellel oli esinenud ebaadekvaatne ravivastus, talumatus või vastunäidustus tsüklosporiini, MTX-i või PUVA suhtes.

Psoriaasi uuringus 1 (PHOENIX 1) hinnati 766 patsienti. 53% nendest patsientidest kas ei reageerinud teisele süsteemsele raviviisile, ei talunud seda või oli see neile vastunäidustatud. Patsiendid, kes randomiseeriti saama ustekinumabi, said nädalatel 0 ja 4 ravimit annuses 45 mg või 90 mg ning seejärel samu annuseid iga 12 nädala järel. Patsiendid, kes randomiseeriti nädalatel 0 ja 4 saama platseebot, said nädalatel 12 ja 16 ustekinumabi (kas 45 mg või 90 mg) ning ustekinumabi manustamist jätkati neil iga 12 nädala järel. Patsiendid, kes randomiseeriti algselt saama ustekinumabi ja kes saavutasid psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeksi (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) väärtuseks 75 (PASI paranemine vähemalt 75% võrra võrreldes algtaasemega) nii nädalatel 28 kui 40, randomiseeriti uuesti saama kas ustekinumabi või platseebot (s.o ravi lõpetamine) iga 12 nädala järel. Patsientidel, kes randomiseeriti 40. nädalal uuesti platseebot saama, alustati ustekinumab-ravi nende esialgse annustamisskeemi kohaselt uuesti, kui nende 40. nädalaks omandatud PASI paranemine oli vähemalt 50% ulatuses taandunud. Kõiki patsiente jälgiti pärast uuringuravimi esimese annuse manustamist kuni 76 nädala jooksul.

Psoriaasi uuringus 2 (PHOENIX 2) hinnati 1230 patsienti. 61% nendest patsientidest kas ei reageerinud teisele süsteemsele raviviisile, ei talunud seda või oli see neile vastunäidustatud. Patsiendid, kes randomiseeriti saama ustekinumabi, said nädalatel 0 ja 4 ravimit annuses 45 mg või 90 mg ning seejärel täiendava annuse nädalal 16. Patsiendid, kes randomiseeriti nädalatel 0 ja 4 saama platseebot, said nädalatel 12 ja 16 ustekinumabi (kas 45 mg või 90 mg). Kõiki patsiente jälgiti pärast uuringuravimi esimese annuse manustamist kuni 52 nädala jooksul.

Psoriaasi uuringus 3 (ACCEPT) hinnati 903 mõõduka kuni raske psoriaasiga patsienti, kellel esines ebaadekvaatne ravivastus, talumatus või vastunäidustus muu süsteemse ravi suhtes ja võrreldi ustekinumabi efektiivsust etanertsepti suhtes ning hinnati ustekinumabi ja etanertsepti ohutust. Uuringu 12-nädalase aktiivse kontrolliga osa jooksul randomiseeriti patsiendid saama etanertsepti

(50 mg kaks korda nädalas), ustekinumabi 45 mg nädalatel 0 ja 4 või ustekinumabi 90 mg nädalatel 0 ja 4.

Psoriaasi uuringutes 1 ja 2 olid haiguse näitajad ravigruppide lõikes algtasemel üldiselt ühesugused, PASI skoori mediaan oli algtasemel 17 kuni 18, algtaseme kehapindala (BSA – *Body Surface Area*) mediaan ≥ 20 ja dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI – *Dermatology Life Quality Index*) mediaan oli vahemikus 10 kuni 12. Ligikaudu ühel kolmandikul (Psoriaasi uuring 1) ja ühel neljandikul (Psoriaasi uuring 2) uuringus osalejatest oli psoriaatiline artriit (PsA – *Psoriatic Arthritis*). Ka psoriaasi uuringus 3 täheldati samasugust haiguse raskusastet.

Neis uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kes saavutasid alates algtasemest kuni 12. nädalani PASI 75 skoori alusel ravivastuse (vt tabelid 3 ja 4).

Tabel 3 Kliiniliste ravivastuste kokkuvõte psoriaasi uuringus 1 (PHOENIX 1) ja psoriaasi uuringus 2 (PHOENIX 2)

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

^a $p < 0,001$ ustekinumabi 45 mg või 90 mg annuse puhul võrreldes platseeboga (PBO).

^b PGA = arsti üldhinnang (*Physician Global Assessment*)

Tabel 4 Kliiniliste ravivastuste kokkuvõte 12. ravinädalal psoriaasi uuringus 3 (ACCEPT)

	Psoriaasi uuring 3		
	Etanertsept 24 annust (50 mg kaks korda nädalas)	Ustekinumab	
		2 annust (nädal 0 ja nädal 4)	
		45 mg	90 mg
Randomiseeritud patsientide arv	347	209	347
PASI 50 ravivastuse N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 ravivastuse N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 ravivastuse N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA puhas või minimaalne N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
≤ 100 kg patsientide arv	251	151	244
PASI 75 ravivastuse N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
> 100 kg patsientide arv	96	58	103
PASI 75 ravivastuse N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 ustekinumabi 45 mg või 90 mg annuse puhul võrreldes etanertseptiga.

^b p = 0,012 ustekinumabi 45 mg annuse puhul võrreldes etanertseptiga.

Psoriaasi uuringus 1 oli PASI 75 ravivastuse püsimine märkimisväärselt parem pideva ravi korral võrreldes ravi katkestamisega (p < 0,001). Sarnaseid tulemusi nähti ka iga ustekinumabi annuse manustamise korral. 1 aasta pärast (52. nädalaks) oli 89% uuesti säilitusravile randomiseeritud patsientidest PASI väärtuseks 75 võrreldes 63% patsientide hulgas, kes randomiseeriti uuesti platseebot saama (ravi lõpetamine) (p < 0,001). 18 kuu pärast (76. nädalaks) oli 84% uuesti säilitusravile randomiseeritud patsientidest PASI väärtus 75 võrreldes 19% patsientide hulgas, kes randomiseeriti uuesti platseebot saama (ravi lõpetamine). 3 aasta pärast (148. nädalaks) oli 82%-l uuesti säilitusravile randomiseeritud patsientidest PASI väärtus 75. 5 aasta pärast (244. nädalaks) oli 80%-l uuesti säilitusravile randomiseeritud patsientidest PASI väärtus 75.

85% patsientidest, kes randomiseeriti uuesti platseebot saama ja kellel alustati uuesti nende algset ustekinumab-ravi pärast PASI skoori paranemise vähenemist $\geq 50\%$ võrra, saavutas 12 nädalat pärast ravi taasalustamist PASI väärtuseks uuesti 75.

Võrreldes platseeboga näidati psoriaasi uuringus 1 nädalatel 2 ja 12 igas ustekinumabi ravigrupis märkimisväärselt dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) paranemist võrreldes algtaasemega. Paranemine püsis nädalal 28. Sarnaseid märkimisväärsed paranemisi nähti ka psoriaasi uuringus 2 nädalatel 4 ja 12, mis püsisid ka nädalal 24. Psoriaasi uuringus 1 paranes küüne psoriaas (küüne psoriaasi raskuse indeks – *Nail Psoriasis Severity Index*), SF-36 ja kiheluse visuaalanaloogiskaala (VAS – *Visual Analogue Scale*) füüsilise ja vaimse osa summaarsed skoorid igas ustekinumabi ravigrupis samuti märkimisväärselt paremini kui platseeboga ravitute hulgas. Psoriaasi uuringus 2 olid haigla ärevuse ja depressiooniskaala (HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*) ja töövõime piirangute küsimustiku (WLQ – *Work Limitations Questionnaire*) skoorid igas ustekinumabi ravigrupis samuti märkimisväärselt paremad kui platseeboga ravitute hulgas.

Psoriaatiline artriit (PsA) (täiskasvanud patsiendid)

Ustekinumab on näidanud täiskasvanud PsA-ga patsientide nähtude ja sümptomite, füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemist ning perifeersete liigeste kahjustuse progresseerumise määra vähenemist.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati ustekinumabi ohutust ja efektiivsust 927 patsiendil, kellel oli aktiivne PsA (≥ 5 turses liigese ja ≥ 5 tundliku liigese) hoolimata ravist mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) või haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMARR). Nendes uuringutes osalevatel patsientidel oli PsA diagnoos vähemalt 6 kuud. Iga PsA alatüübiga patsient kaasati uuringusse, sh polüartikulaarne artriit, mille korral puudusid reumatoidsed sõlmekesed (39%), perifeerse artriidiga spondüliit (28%), asümmeetriline perifeerne artriit (21%), distaalne interfalangeaalne haaratus (12%) ja mutileeriv artriit (0,5%). Mõlemas uuringus oli algtaasemel vastavalt üle 70%-l ja 40%-l patsientidest entesiit ja

daktüliit. Patsiendid randomiseeriti ravi saamiseks ustekinumabiga kas 45 mg, 90 mg või platseeborühma, kus nad said ravimit subkutaanselt nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala (q12w) tagant. Umbes 50% patsientidest jätkas MTX-i stabiilsete annustega (< 25 mg nädalas).

PsA uuringus 1 (PSUMMIT I) ja PsA uuringus 2 (PSUMMIT II) oli vastavalt 80% ja 86% patsientidest saanud eelnevalt ravi HMARR-idega. Uuringus 1 eelnev ravi tuumorinekroosifaktor (TNF) α vastaste ühenditega ei olnud lubatud. Uuringus 2 oli enamik patsientidest (58%, n = 180) saanud eelnevalt ravi ühe või enama TNF α vastase ühendiga, kuid nendest üle 70% katkestasid ravi TNF α vastaste ühenditega kas efektiivsuse puudumise või mistahes ajal tekkiva talumatuse tõttu.

Nähud ja sümptomid

Nädalaks 24 põhjustas ravi ustekinumabiga olulise paranemise haiguse aktiivsuse mõõtmises võrreldes platseeboga. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutas 24. nädalaks Ameerika Reumatoloogia Kolledži (*American College of Rheumatology* (ACR)] väärtuse 20. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad on toodud alljärgnevas tabelis 5.

Tabel 5 Patsientide arv, kes saavutasid kliinilise vastuse psoriaatilise artriidi uuringus 1 (PSUMMIT I) ja uuringus 2 (PSUMMIT II) 24. nädalaks.

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

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Patsientide arv, kellel esines ≥ 3% BSA nahahaaratuses psoriaasi algtasemel

ACR 20, 50 ja 70 ravivastus paranes jätkuvalt või säilis 52. (PsA uuringus 1 ja 2) ja 100. nädalal (PsA uuringus 1). PsA uuringus 1 saavutas ACR 20 ravivastuse 100. nädalal 57% 45 mg ja 64% 90 mg

saavatest patsientidest. PsA uuringus 2 saavutas ACR 20 ravivastuse 52. nädalal 47% 45 mg ja 48% 90 mg saavatest patsientidest.

Patsientide hulk, kes saavutas 24. nädalaks modifitseeritud PsA kriteeriumi (PsARC) ravivastuse, oli samuti oluliselt suurem ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. PsARC ravivastus säilis 52. ja 100. nädalal. Suurem hulk ustekinumabiga ravitud patsiente, kellel oli esmase haigusena spondüliit koos perifeerse artriidiga, näitas 24. nädalaks 50- ja 70-protsendilist paranemist *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indexi* (BASDAI) skoorides võrreldes platseeboga.

Täheldatud ravivastused olid ustekinumabiga ravitud rühmades sarnased nendel patsientidel, kes said või ei saanud MTX-i ja need säilisid 52. ja 100. nädalal. Patsiendid, keda eelnevalt oli ravitud TNF α vastaste ainetega ja kes said ustekinumabi, saavutasid 24. nädalaks suurema ravivastuse kui need, kes said platseebot (ARC 20 ravivastus 24. nädalaks 45 mg ja 90 mg korral oli vastavalt 37% ja 34%, platseebol 15%; $p < 0,05$) ja ravivastused säilisid 52. nädalal.

Patsientidel, kellel algtasemel oli entesiit ja/või daktüliit, täheldati 24. nädalaks PsA uuringus 1 ühte olulist paranemiseepisoodi entesiidi ja daktüliidi skoorides ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. PsA uuringus 2 täheldati 24. nädalaks ustekinumab 90 mg rühmas (ei olnud statistiliselt oluline) olulist paranemist entesiidi skooris ja arvulist paranemist daktüliidi skooris võrreldes platseeboga. Paranemine entesiidi ja daktüliidi skooris säilis 52. ja 100. nädalal.

Radioloogiline vastus

Struktuurset kahjustust nii kätes kui ka jalgades väljendati kui muutust võrreldes algtasemega kogu van der Heijde-Sharp skooris (vdH-S skoor), mis oli kohandatud PsA jaoks, lisades käte distaalsed interfalangeaalsed liigesed. Viidi läbi varem määratletud integreeritud analüüs, milles kombineeriti PsA uuringute 1 ja 2 andmed 927-lt isikult. Võrreldes platseeboga näitas ustekinumab olulist vähenemist struktuurse kahjustuse progressiooni määras, mida mõõdeti kogu modifitseeritud vdH-S-i skoori muutusena algtasemest 24. nädalani [keskmine $\pm$ SD skoor platseeborühmas oli $0,97 \pm 3,85$; 45 mg ustekinumabi rühmas $0,40 \pm 2,11$ ($p < 0,05$) ja 90 mg ustekinumabi rühmas $0,39 \pm 2,40$ ($p < 0,001$)]. Seda efekti andis edasi PsA uuring 1. See toime ei sõltu samaaegsest MTX-i kasutamisest ja säilib 52. (integreeritud analüüs) ja 100. (PsA uuring 1) nädalal.

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Ustekinumabiga ravitud patsiendid näitasid 24. nädalaks olulist paranemist füüsilises funktsioonis, mida hinnati tervise hindamise küsimustiku võimetuse indeksiga (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI)). Patsientide hulk, kes saavutas kliiniliselt olulise $\geq 0,3$ paranemise HAQ-DI skooris võrreldes algtasemega, oli samuti oluliselt suurem ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. Paranemine HAQ-DI skooris võrreldes algtasemega säilis 52. ja 100. nädalal.

24. nädalaks ilmnes oluline paranemine DLQI skooris ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga, see säilis ka 52. ja 100. nädalal. PsA uuringus 2 ilmnes 24. nädalaks ustekinumabi rühmas oluline paranemine kroonilise haiguse ravi – üldise halva enesetunde funktsionaalse hindamise (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F)) skooris võrreldes platseeboga. Patsientide hulk, kes saavutas kliiniliselt olulise paranemise üldises halvas enesetundes (4 punkti FACIT-F), oli samuti suurem ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. Paranemine FACIT skoorides säilis 52. nädalal.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada ustekinumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta juveniilse idiopaatilise artriidi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Naastuline psoriaas lastel

On näidatud, et ustekinumab parandab 6-aastastel ja vanematel naastulise psoriaasiga lastel nähte ja sümptomeid ning tervisega seotud elukvaliteeti.

Noorukid (12...17-aastased)

Ustekinumabi efektiivsust uuriti 110-l mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 12...17-aastasel lapsel mitmekeskuselises III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (CADMUS). Patsiendid randomiseeriti saama kas platseebot (n = 37), soovitatud ustekinumabi annust (vt lõik 4.2, n = 36) või poolt soovitatud ustekinumabi annust (n = 37) nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala tagant. 12. nädalal viidi platseebot saanud patsiendid üle ravile ustekinumabiga.

Uuringusse sobisid patsiendid, kelle oli PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 , vähemalt 10%-line BSA haaratus ja kes olid süsteemse ravi või fototeraapia kandidaadid. Umbes 60%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude tavapärase süsteemse raviga või fototeraapiaga. Umbes 11%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude bioloogiliste preparaatidega.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide hulk, kes saavutasid 12. nädalaks PGA skoori puhas (0) või minimaalne (1). Teised tulemusnäitajad hõlmasid PASI 75, PASI 90, muutust algtasemest laste dermatoloogilises elukvaliteedi indeksis (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), muutust algtasemest PedsQL-i (*Paediatric Quality of Life Inventory*) skaala koguskooris 12. nädalaks. Võrreldes platseeboga näitasid ustekinumabiga ravitud patsiendid 12. nädalal suuremat psoriaasist paranemist ja paremat tervisega seotud elukvaliteeti (tabel 6).

Kõiki patsiente jälgiti pärast uuritava ühendi manustamist efektiivsuse suhtes kuni 52 nädalat. Erinevus ustekinumabiga ravitud patsientide ja platseebot saanud patsientide vahel nende patsientide proportsioonis, kellel esines PGA skoor puhas (0) või minimaalne (1) või kes saavutasid PASI 75, tekkis esimesel algtasemejärgsel visiidil 4. nädalal ja saavutas maksimumi 12. nädalaks. Paranemine PGA-s, PASI-s, CDLQI-s ja PedsQL-is säilis kogu 52 nädala jooksul (tabel 6).

Tabel 6 12. ja 52. nädala esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte

Psoriaasi uuring lastel (CADMUS) (vanus 12...17)			
	12. nädal		52. nädal
	Platseebo	Soovitatav ustekinumabi annus	Soovitatav ustekinumabi annus
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomiseeritud patsiente	37	36	35
PGA			
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA puhas (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 reageerijad	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 reageerijad	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 reageerijad	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 või 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Muutus algtasemest			
Keskmine (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI on dermatoloogiline tööriist, et hinnata nahaprobleemi toimet tervisega seotud elukvaliteedile lastel. CDLQI 0 või 1 näitab, et mõju lapse elukvaliteedile puudub.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL on üldine tervisega seotud elukvaliteedi mõõde, mis on välja töötatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Platseeborühmas 12. nädalaks, N = 36

^e p = 0,028

Platseebokontrolli perioodil 12. nädalani olid nii soovitatud annuse kui ka poole soovitatud annuse rühmad üldiselt esmase tulemusnäitaja poolest võrreldavad (vastavalt 69,4% ja 67,6%), kuigi kõrgema taseme efektiivsuse kriteeriumides (nt PGA puhas (0), PASI 90) oli tõendeid annusele reageerimisest. Pärast 12. nädalat oli efektiivsus üldiselt parem ja püsivam soovitatud annuse rühmas kui poole

soovitatud annuse rühmas, kus iga 12. nädala annustamisintervalli lõpuks täheldati sagedamini väikest efektiivsuse nõrgenemist. Soovitatava annuse ja poole soovitatava annuse ohutusprofiilid olid sarnased.

Lapsed (6...11-aastased)

Ustekinumabi efektiivsust uuriti 44-l mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6...11-aastasel lapsel avatud üheharulises mitmekeskuselises III faasi uuringus (CADMUS Jr.). Patsiendid said ravi ustekinumabi soovitatava annusega (vt lõik 4.2; n = 44), mis manustati subkutaanse süstena nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala tagant.

Uuringusse sobisid patsiendid, kellel oli PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 ja vähemalt 10%-line BSA haaratus ja kes olid süsteemse ravi või fototeraapia kandidaadid. Ligikaudu 43%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude tavapärase süsteemse raviga või fototeraapiaga. Ligikaudu 5%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude bioloogiliste preparaatidega.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalaks PGA skoori puhas (0) või minimaalne (1). Teised tulemusnäitajad hõlmasid PASI 75, PASI 90 ja muutust algtasemest laste dermatoloogilises elukvaliteedi indeksis (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) 12. nädalaks. Võrreldes platseeboga näitasid ustekinumabiga ravitud patsiendid 12. nädalal kliiniliselt olulist psoriaasi paranemist ja paremat terviseiga seotud elukvaliteeti (tabel 7).

Kõiki patsiente jälgiti pärast uuritava ühendi manustamist efektiivsuse suhtes kuni 52 nädalat. Nende patsientide, kellel esines PGA skoor puhas (0) või minimaalne (1) 12. nädalal, osakaal oli 77,3%. Efektiivsust (määratletud kui PGA 0 või 1) täheldati juba esimesel ravi alustamisele järgnenud visiidil 4. nädalal ning patsientide osakaal, kes saavutasid PGA skoori 0 või 1, suurenes kuni 16. nädalani ja jäi siis suhteliselt stabiilseks kuni 52. nädalani. Paranemine PGA-s, PASI-s ja CDLQI-s püsis kogu 52 nädala jooksul (tabel 7).

Tabel 7 12. ja 52. nädala esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte

Psoriaasi uuring lastel (CADMUS Jr.) (vanus 6...11)		
	12. nädal	52. nädal
	Ustekinumabi soovitatav annus	Ustekinumabi soovitatav annus
	N (%)	N (%)
Kaasatud patsientide arv	44	41
PGA		
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA puhas (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 reageerijad	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 reageerijad	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 reageerijad	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Ravieelselt CDLQI > 1 väärtusega patsiendid	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 või 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI on dermatoloogiline tööriist, et hinnata nahaprobleemi toimet terviseiga seotud elukvaliteedile lastel. CDLQI 0 või 1 näitab, et mõju lapse elukvaliteedile puudub.

Crohni tõbi

Ustekinumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel (Crohni tõve aktiivsusindeksi [CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*] skooriga vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450). Kliiniline arendusprogramm koosnes kahest 8 nädalat kestnud intravenoosse sissejuhatava ravi uuringust (UNITI-1 ja UNITI-2), millele järgnes 44 nädalat kestnud subkutaanne ravimi ärajätu säilitava ravi randomiseeritud uuring (IM-UNITI), mis kokkuvõttes tähendas 52 nädalat kestnud ravi.

Sissejuhatava ravi uuringutes osales 1409 patsienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Mõlema sissejuhatava ravi uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kliinilise ravivastusega (mis määratleti kui CDAI skoori langus ≥ 100 punkti võrra) isikute osakaal 6. nädalal. Efektiivsusandmed koguti ja analüüsiti mõlema uuringu 8. nädalal. Suukaudsete kortikosteroidide, immunomodulaatorite, aminosalitsülaatide ja antibiootikumide samaaegne manustamine oli lubatud ning 75% patsientidest said jätkuvalt vähemalt ühte neist ravimitest. Mõlemas uuringus patsiendid randomiseeriti ning neile manustati 0-nädalal intravenoosselt ühekordse annusena kas ustekinumabi astmeline annus ligikaudu 6 mg/kg (vt IMULDOSA 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, tabel 1, lõik 4.2), ustekinumabi fikseeritud annus 130 mg või platseebot.

Uuringus UNITI-1 osalenud patsientidel oli esinenud varasema TNF α -vastase ravi talumatus või ebaõnnestumine. Ligikaudu 48%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 1 varasem TNF α -vastane ravi ning 52%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 2 või 3 varasemat TNF α -vastast ravi. Selles uuringus osalenutest oli saavutanud ebapiisava algse ravivastuse 29,1% patsientidest (esmaselt ravile mitte allunud), 69,4% oli ravivastuse saavutanud, kuid see kadus (sekundaarselt ravile mitte allunud) ning 36,4%-l esines TNF α -vastaste ravide talumatus.

Uuringus UNITI-2 osalenud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ning nad kas ei olnud TNF α -vastast ravi saanud või olid saanud, kuid TNF α -vastane ravi ebaõnnestus (31,4%).

Nii UNITI-1 kui ka UNITI-2 uuringus oli kliinilise ravivastuse ja remissiooniga patsientide osakaal ustekinumabi rühmas suurem kui platseeborühmas (tabel 8). Ustekinumabiga ravitud patsientidel olid kliiniline ravivastus ja remissioon märkimisväärsed juba 3. ravinädalal ning seisundi paranemine jätkus kuni 8. nädalani. Nendes sissejuhatava ravi uuringutes oli efektiivsus kõrgem ning püsis paremini astmelise annuse rühmas võrreldes 130 mg annuserühmaga ning seetõttu on intravenoosseks sissejuhatuseks soovitatav kasutada astmelist annust.

Tabel 8 Kliinilise ravivastuse ja remissiooni indutseerimine uuringutes UNITI-1 ja UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Platseebo N = 247	Ustekinumabi soovitatav annus N = 249	Platseebo N = 209	Ustekinumabi soovitatav annus N = 209
Kliiniline remissioon, 8. nädal	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Kliiniline ravivastus (100 punkti), 6. nädal	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Kliiniline ravivastus (100 punkti), 8. nädal	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Ravivastus 70 punkti, 3. nädal	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Ravivastus 70 punkti, 6. nädal	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Kliinilise remissioonina defineeriti CDAI skoor < 150; kliinilise ravivastusena defineeriti CDAI skoori langus vähemalt 100 punkti võrra või kliinilises remissioonis püsimine

Ravivastus 70 punkti tähendab CDAI skoori vähenemist vähemalt 70 punkti võrra

* TNF α -vastase ravi ebaõnnestumine

** Konventsionaalse ravi ebaõnnestumine

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Säilitusravi uuringus (IM-UNITI) hinnati 388 patsienti, kes saavutasid uuringutes UNITI-1 ja UNITI-2 ustekinumabi sissejuhatava raviga 8. nädalaks 100-punktilise kliinilise ravivastuse. Patsiendid randomiseeriti subkutaanse säilitusravi rühmadesse ning neile manustati 44 nädala jooksul kas 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel, 90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel või platseebot (soovitatav säilitusravi skeem vt lõik 4.2).

44. nädalaks oli kliinilises remissioonis ja ravivastusega patsientide osakaal ustekinumabi rühmas märkimisväärselt suurem kui platseeborühmas (vt tabel 9).

Tabel 9 Kliinilise ravivastuse ja remissiooni püsimine uuringus IM-UNITI (44. nädal; 52 nädalat pärast sissejuhatava annuse manustamist)

	Platseebo* N = 131[†]	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 128[‡]	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 129[§]
Kliiniline remissioon	36%	53% ^a	49% ^b
Kliiniline ravivastus	44%	59% ^b	58% ^b
Kortikosteroidide vaba kliiniline remissioon	30%	47% ^a	43% ^c
Kliiniline remissioon patsiendirühmades:			
remissioonis säilitusravi alustamisel	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
patsiendid, kes tulid uuringust CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
patsiendid, kes ei ole TNF α -vastast ravi saanud	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
patsiendid, kes tulid uuringust CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Kliinilise remissioonina defineeriti CDAI skoor < 150; kliinilise ravivastusena defineeriti CDAI skoori langus vähemalt 100 punkti võrra või kliinilises remissioonis püsimine

* Platseeborühma kuulusid patsiendid, kes olid saavutanud ravivastuse ustekinumabile ning randomiseeriti säilitusravi alguses platseeborühma.

[†] Patsiendid, kellel ustekinumabi säilitusravi alustamisel oli kliiniline ravivastus 100 punkti

[‡] Patsiendid, kellel oli ebaõnnestunud konventsionaalne ravi, kuid mitte TNF α -vastane ravi

[§] Patsiendid, kellel esines talumatus/ravile mitteallumine TNF α -ravi suhtes

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominaalselt märkimisväärne (p < 0,05)

Uuringus IM-UNITI ei säilinud ustekinumabi ravivastus 29 patsiendil 129-st, kes said ravi iga 12 nädala järel. Neil lubati kohandada ustekinumabi annustamissagedust ühe korrani iga 8 nädala järel. Ravivastuse kadumisenä defineeriti CDAI skoori väärtus $\geq$ 220 punkti ning CDAI skoori suurenemine $\geq$ 100 punkti võrra algväärtusega võrreldes. 16 nädalat pärast annuse kohandamist oli 41,4% neist patsientidest saavutanud kliinilise remissiooni.

Patsiendid, kes ei saavutanud UNITI-1 ja UNITI-2 uuringutes ustekinumabi sissejuhatava ravi järgselt 8. nädalaks kliinilist ravivastust (476 patsienti), liideti säilitusravi uuringu (IM-UNITI) randomiseerimata osaga ning said uuringusse sisenemisel 90 mg ustekinumabi subkutaanse süste. Kaheksa nädalat hiljem oli 50,5% patsientidest saavutanud kliinilise ravivastuse ning jätkasid säilitusravi skeemiga üks kord iga 8 nädala järel; neist patsientidest, kes jätkasid säilitusannuste manustamist enamikul püsis ravivastus (68,1%) ja saabus remissioon (50,2%) 44. nädalal suhtega, mis sarnaneb patsientidele, kes olid algselt allunud ustekinumabi sissejuhatavale ravile.

131 patsiendist, kes allusid ustekinumabi sissejuhatavale ravile ja säilitusravi uuringu algul randomiseeriti platseeborühma, kaotas edaspidi ravivastuse 51 patsienti. Neile manustati subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel. Enamus patsientidest, kelle ravivastus kadus ning kes alustasid taas ustekinumabiga ravi, tegid seda 24 nädala jooksul pärast sissejuhatavat infusiooni. 16 nädalat pärast esimese subkutaanse ustekinumabi annuse manustamist saavutas 70,6% neist 51 patsiendist kliinilise ravivastuse ning 39,2% kliinilise remissiooni.

Uuringus IM-UNITI 44 nädalat osalenud patsiendid loeti sobivaks jätkama uuringu jätkufaasis. Uuringu jätkufaasi sisenenud ja ustekinumabiga ravi saanud 567 patsiendil püsisid kliiniline remissioon ja ravivastus üldjuhul 252. nädalani nii nendel patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud TNF-

ravi kui ka nendel, kellel oli ebaõnnestunud tavapärane ravi.

Selles uuringu jätkufaasis ei tuvastatud Crohni tõvega patsientidel uusi ohutusprobleeme kuni 5 raviaasta jooksul.

Endoskoopia

Ühes alamuuringus hinnati endoskoopiliselt limaskestast välimust 252 patsiendil, kellel oli ravieelselt sobiv endoskoopiline haiguse aktiivsus. Esmaseks tulemusnäitajaks oli *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD skoori muutus võrreldes ravieelsega. SES-CD on koondskoor, mis saadakse 5 niude-käärsoole segmendi hindamisel, võttes arvesse haavandite olemasolu/suurust, haavandilise pinnaga limaskestast osakaalu, mis tahes muude kahjustustega limaskestast osakaalu ja ahenemiste/striktuuride olemasolu/tüüpe. 8. nädalal, pärast ühekordse sissejuhatava intravenoosse annuse saamist, oli SES-CD skoori muutus ustekinumabi rühmas ($n = 155$, keskmine muutus = -2,8) suurem kui platseeborühmas ($n = 97$, keskmine muutus = -0,7, $p = 0,012$).

Fistulite ravivastus

Ravieelselt eritist väljutavate fistulitega patsientide alarühmas (8,8%; $n = 26$) saavutas 12 patsienti 15-st (80%) ustekinumabiga ravitud 44 nädala jooksul fistulite ravivastuse (mis defineeriti kui eritist väljutavate fistulite arvu $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi uuringu algushetkega) võrreldes 5/11 (45,5%) platseebot saanud patsientidest.

Terviseiga seotud elukvaliteet

Terviseiga seotud elukvaliteedi hindamiseks kasutati põletikulise soolehaiguse küsimustikku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) ja SF-36 küsimustikke. Võrreldes platseeboga esines ustekinumabi saanud patsientidel 8. nädalal IBDQ üldskoori ja SF-36 *Mental Component Summary Score* skoori statistiliselt olulisel määral suurem ja kliiniliselt oluline paranemine nii UNITI-1 kui ka UNITI-2 uuringus ning SF-36 *Physical Component Summary Score* skoori paranemine UNITI-2 uuringus. IM-UNITI uuringus ustekinumabiga ravitud patsientidel püsis selline seisundi paranemine 44. nädalani üldiselt paremini kui platseeborühmas. Terviseiga seotud elukvaliteedi paranemine püsis uuringu jätkufaasis üldjuhul 252. nädalani.

Immunogeensus

Ravi ajal ustekinumabiga võivad tekkida ustekinumabivastased antikehad, mis enamasti on neutraliseerivad. Ustekinumabivastaste antikehade teke on seotud nii ustekinumabi suurenenud kliirensiga kui ka ustekinumabi efektiivsuse vähenemisega, välja arvatud Crohn'i tõvega patsientidel, kellel toime vähenemist ei ole täheldatud. Puudub ilmne seos ustekinumabivastaste antikehade olemasolu ja süstekoha reaktsioonide tekke vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ustekinumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Crohni tõbi

Crohni tõbi lastel

Mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (määratletud laste Crohni tõve aktiivsuseindeksi [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] skoorina > 30) lastel läbi viidud mitmekeskuselise III faasi uuringu (UNITI-Jr) vaheanalüüsis hinnati ustekinumabi ohutust ja efektiivsust 48 lapsel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said ravi 52 nädala jooksul (8 nädalat sissejuhatavat ravi ja 44 nädalat säilitusravi). Uuringusse kaasatud patsientidel oli kas ebapiisav ravivastus eelnevale bioloogilisele või tavapärasele Crohni tõve ravile või nad ei talunud seda. Uuring hõlmas avatud sissejuhatavat ravi, mille käigus manustati intravenoosselt ühekordne ligikaudu 6 mg/kg ustekinumabi annus (vt lõik 4.2), ja sellele järgnes randomiseeritud topeltpime subkutaanse säilitusravi skeem, mille jooksul manustati 90 mg ustekinumabi kas iga 8 nädala või iga 12 nädala järel.

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon sissejuhatava ravi 8. nädalal (määratletud

PCDAI skoorina ≤ 10). Kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli 52,1% (25/48), mis on võrreldav täiskasvanutel ustekinumabi III faasi uuringutes täheldatuga.

Kliinilist ravivastust täheldati juba nii vara kui 3. nädalal. Kliinilise ravivastusega patsientide osakaal 8. nädalal (määratletud kui PCDAI skoori vähenemine võrreldes algtasemega $> 12,5$ punkti võrra, kusjuures PCDAI koguskoor ei ületanud 30 punkti) oli 93,8% (45/48).

Tabelis 10 on esitatud teiseste tulemusnäitajate analüüs säilitusravi 44. nädala andmete abil.

Tabel 10. Kokkuvõte teisestest tulemusnäitajatest säilitusravi 44. nädalal

	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 23	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 25	Patsientide koguarv N = 48
Kliiniline remissioon *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kliiniline remissioon patsientidel, kes olid kliinilises remissioonis sissejuhatava ravi 8. nädalal *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Kliiniline ravivastus †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskoopiline ravivastus £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Kliinilist remissiooni määratleti PCDAI skoorina ≤ 10 punkti.

§ Kortikosteroididevaba remissiooni määratleti PCDAI skoorina ≤ 10 punkti, kusjuures patsient ei olnud saanud kortikosteroidide vähemalt 90 päeva jooksul enne säilitusravi 44. nädalat.

† Kliinilist ravivastust määratleti kui PCDAI skoori vähenemist algtasemest $\geq 12,5$ punkti võrra, kusjuures PCDAI koguskoor ei olnud üle 30.

£ Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ vähenemist või SES-CD skoori ≤ 2 patsientidel, kelle algtaseme SES-CD skoor oli ≥ 3 .

Annustamissageduse kohandamine

Patsiendid, kellel pärast säilitusraviskeemiga alustamist oli tekkinud ravivastuse kadumine (*loss of response*, LOR) PCDAI skoori alusel, vastasid annuse kohandamise nõuetele. Patsiendid viidi üle kas iga 12 nädala järel manustamiselt iga 8 nädala järel manustamisele või jätkasid oma ravi iga 8 nädala järel (simuleeritud kohandamine). 2 patsiendi annust kohandati, viies nad üle lühemale annustamisintervallile. Nende patsientide puhul saavutati kliiniline remissioon 100% (2/2) patsientidest 8 nädalat pärast annuse kohandamist.

Sissejuhatava annustamisskeemi ja mõlema säilitusannuse skeemi ohutusprofiilid vähemalt 40 kg kaaluvate laste populatsioonis on võrreldavad sellega, mis tuvastati Crohni tõvega täiskasvanute populatsioonis (vt lõik 4.8).

Põletiku biomarkerid seerumis ja roojas

Säilitusravi 44. nädalal olid keskmised muutused võrreldes algtasemega C-reaktiivse valgu (CRV) ja rooja kalprotektiini kontsentratsioonide puhul vastavalt -11,17 mg/l (24,159) ja -538,2 mg/kg (1271,33).

Terviseiga seotud elukvaliteet

Pärast 52. nädalat täheldati IMPACT-III koguskooride ja kõigi alamskooride (soolesümptomid, kurnatuse süsteemsed sümptomid ja heaolu) kliiniliselt olulist paranemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tervetel isikutel oli mediaanaeg, mis kulus maksimaalse seerumikontsentratsiooni ($t_{\max}$) saavutamiseks pärast ühekordse 90 mg annuse nahaalust manustamist, 8,5 ööpäeva. Pärast ustekinumabi ühekordse 45 mg või 90 mg nahaaluse annuse manustamist olid $t_{\max}$ -i väärtuste mediaanid psoriaasiga patsientidel sarnased tervetel vabatahtlikel täheldatutega.

Pärast ühekordset nahaalust manustamist oli ustekinumabi absoluutne biosaadavus psoriaasiga patsientidel hinnanguliselt 57,2%.

Jaotumine

Pärast ravimi ühekordset veenisisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel lõppfaasi ajal jaotusruumala mediaan (V_z) vahemikus 57 kuni 83 ml/kg.

Biotransformatsioon

Ustekinumabi täpne metaboolne rada ei ole teada.

Eritumine

Pärast ravimi ühekordset veenisisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel süsteemse kliirensi (CL) mediaan vahemikus 1,99 kuni 2,34 ml/ööpäevas/kg. Ustekinumabi poolväärtusaja mediaan ($t_{1/2}$) oli psoriaasi, psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega patsientidel ligikaudu 3 nädalat, jäädes kõigi psoriaasi ja psoriaatilise artriidi uuringute lõikes vahemikku 15 kuni 32 ööpäeva. Populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis olid näiv kliirens (CL/F) ja näiv jaotusruumala (V/F) psoriaasiga patsientidel vastavalt 0,465 l/ööpäevas ja 15,7 l. Sugu ustekinumabi näivat kliirensit ei mõjutanud. Populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis näidati, et patsientidel, kellel tekkisid ustekinumabi suhtes antikehad, on tendents ustekinumabi suuremale kliirensile.

Lineaarsus

Ustekinumabi süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suurenes psoriaasiga patsientidel enam-vähem annusest sõltuvalt pärast ühekordset veenisisest manustamist annusevahemikus 0,09 mg/kg kuni 4,5 mg/kg või pärast ühekordset nahaalust manustamist annusevahemikus ligikaudu 24 mg kuni 240 mg.

Ühekordne annus versus mitmekordsed annused

Ustekinumabi seerumikontsentratsiooni-aja profiilid olid pärast ühekordset või mitmekordset nahaalust manustamist üldiselt ennustatavad. Psoriaasiga patsientidel saavutati ustekinumabi seerumi tasakaalukontsentratsioon 28. nädalaks pärast esialgse nahaaluse annuse manustamist nädalatel 0 ja 4, millele järgnesid annustamised iga 12 nädala järel. Tasakaalukontsentratsiooni mediaan jäi vahemikku 0,21 µg/ml kuni 0,26 µg/ml (45 mg) ja 0,47 µg/ml kuni 0,49 µg/ml (90 mg). Kui ustekinumabi manustati nahaalusi iga 12 nädala järel, ei täheldatud aja jooksul mingit seerumikontsentratsiooni kumuleerumist.

Pärast intravenooset annust ligikaudu 6 mg/kg manustati Crohni tõvega patsientidele alates 8. nädalast ustekinumabi 90 mg subkutaanseid säilitusannuseid iga 8 või 12 nädala järel. Ustekinumabi tasakaalukontsentratsioon oli saabunud teise säilitusannuse manustamise ajaks. Crohni tõvega patsientidel jäi tasakaalukontsentratsioonide minimaalsete väärtuste mediaan vahemikku 1,97 mikrogrammi/ml kuni 2,24 mikrogrammi/ml (ustekinumabi manustamisel iga 8 nädala järel) või 0,61 mikrogrammi/ml kuni 0,76 mikrogrammi/ml (ustekinumabi manustamisel iga 12 nädala järel).

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis, kasutades andmeid psoriaasiga patsientidelt, leiti, et kõige olulisem ustekinumabi kliirensi mõjutaja on kehamass. Patsientidel, kelle kehamass oli > 100 kg, oli CL/F mediaan ligikaudu 55% võrra suurem kui patsientidel, kelle kehamass oli ≤ 100 kg. Patsientidel, kelle kehamass oli > 100 kg, oli V/F mediaan ligikaudu 37% võrra suurem kui patsientidel, kelle kehamass oli ≤ 100 kg. Suurema kehakaaluga patsientidel (> 100 kg) oli ustekinumabi seerumikontsentratsiooni mediaan 90 mg annuse grupis võrreldav väiksema kehakaaluga (≤ 100 kg) patsientidel 45 mg annuse grupis täheldatud kontsentratsiooniga. Sarnased tulemused saadi kinnitavast populatsiooni farmakokineetilistest analüüsist, milles kasutati psoriaatilise artriidiga patsientide andmeid.

Annustamisintervallide kohandamine

Põhinedes Crohni tõvega patsientidelt kogutud andmetel ja populatsiooni FK analüüsil, esinesid randomiseeritud isikutel, kellel kadus ravivastus, ajateljel ustekinumabi väiksemad kontsentratsioonid võrreldes patsientidega, kellel ravivastus ei kadunud. Crohni tõve korral seostus annuse kohandamine

90 mg-lt iga 12 nädala järel 90 mg-ni iga 8 nädala järel ustekinumabi minimaalsete kontsentratsioonide suurenemisega seerumis ning kaasneva efektiivsuse suurenemisega.

Patsientide erirühmad

Puuduvad farmakokineetilised andmed neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta. Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Ustekinumabi farmakokineetika oli psoriaasiga ja haavandilise koliidiga Aasia ja mitte-Aasia päritoluga patsientidel üldiselt võrreldav.

Ustekinumabi kliirensi erinevusi Crohn'i tõvega patsientidel mõjutasid kehakaal, albumiini tase seerumis, sugu ja ustekinumabivastaste antikehade staatus, kusjuures kehakaal oli peamiseks jaotusruumala mõjutanud kaasmuutujaks. Lisaks sellele mõjutasid Crohni tõve puhul kliirensi erinevusi C-reaktiivne valk, TNF antagonistiga ravi ebaõnnestumise staatus ja rass (Aasia ja mitte-Aasia päritolu). Nende kaasmuutujate mõju vastavatele FK parameetritele oli $\pm 20\%$ piires tüüpilistest või referentsväärtustest, seega ei ole nende kaasmuutujate puhul annuse kohandamine õigustatud. Immunomodulaatorite samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt ustekinumabi jaotumist.

Populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis ei leitud tõendeid selle kohta, et tubaka või alkoholi tarvitamine ustekinumabi farmakokineetikat mõjutaks.

Seerumi ustekinumabi kontsentratsioonid 6...17-aastastel psoriaasiga lastel, keda raviti kehakaalul põhineva soovitatud annusega, olid üldiselt võrreldavad täiskasvanute annusega ravitud täiskasvanute omadega, samas kui seerumi ustekinumabi kontsentratsioonid psoriaasiga 12...17-aastastel lastel (CADMUS), keda raviti kehakaalul põhineva poole soovitatud annusega, olid üldiselt väiksemad kui täiskasvanutel.

Seerumi tasakaalukontsentratsioonid Crohni tõvega lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg olid võrreldavad Crohni tõvega täiskasvanute rühmal täheldatuga.

CYP450 ensüümide regulatsioon

Inimese maksarakkudega läbi viidud *in vitro* uuringus hinnati IL-12 ja IL-23 toimeid CYP450 ensüümide regulatsioonile. Uuringu tulemustest selgus, et IL-12 ja/või IL-23 (kontsentratsioonis 10 ng/ml) ei mõjutanud inimese CYP450 ensüümide (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4, vt lõik 4.5) aktiivsust. Et hinnata ustekinumabi mõju tsütokroom P450 ensüümide aktiivsusele pärast sissejuhatava annuse ja säilitusannuste manustamist aktiivse Crohni tõvega patsientidele (n = 18), viidi läbi I faasi avatud ravimikoostoimeuuring (uuring CNTO1275CRD1003). Crohni tõvega patsientidele samaaegselt manustatud ustekinumabi heaks kiidetud soovitatavate annuste puhul ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi kofeiini (CYP1A2 substraat), varfariini (CYP2C9 substraat), omeprasooli (CYP2C19 substraat), dekstrometorfaani (CYP2D6 substraat) ega midasolaami (CYP3A substraat) kontsentratsioonides (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele (nt organtoksilisust). *Cynomolgus*-ahvidel läbiviidud arengu ja reproduktioonitoksilisuse uuringutes mingeid toimeid isaste viljakusele, sünnidefekte ega arengutoksilisust ei täheldatud. Kui analoogset antikeha IL-12/23 suhtes kasutati hiirtel, ei täheldatud toimeid emaste viljakusnäitajatele.

Annused, mida kasutati loomkatsetes, olid ligikaudu kuni 45 korda suuremad kui kõige suuremad annused, mida manustatakse psoriaasiga patsientidele ja need andsid ahvidel maksimaalse plasmakontsentratsiooni, mis oli rohkem kui 100 korda suurem inimestel täheldatust.

Kartsinogeensuse uuringuid ustekinumabil läbi ei viidud, kuna puuduvad sobivad mudelid antikeha jaoks, millel on ristuv reaktiivsus näriliste IL-12/23 p40-ga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiin
L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

IMULDOSA, 45 mg süstelahus süstlis
3 aastat

IMULDOSA, 90 mg süstelahus süstlis
3 aastat

Üksikuid süstleid võib hoida toatemperatuuril kuni 30°C maksimaalselt ühe kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage väliskarbile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja, ning hävitamise kuupäev. Hävitamise kuupäev ei tohi olla hilisem kui karbile trükitud kõlblikkusaeg. Kui süstlit on hoitud toatemperatuuril (kuni 30°C), ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 30-päevase toatemperatuuril hoidmise jooksul või kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
Vajadusel võib üksikuid süstleid hoida toatemperatuuril, kuni 30°C (vt lõik 6.3).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

IMULDOSA, 45 mg süstelahus süstlis
0,5 ml lahust I tüüpi klaasist 1 ml süstlis, millel on fikseeritud roostevabast terasest 29 G nõel, pikendatud sõrmeäärrikud ja nõelakate elastomeerse nõelakaitsega ja plastist jäiga nõelakaitsega. Süstlile on paigaldatud automaatne nõelakaitse.

IMULDOSA, 90 mg süstelahus süstlis
1 ml lahust I tüüpi klaasist 1 ml süstlis, millel on fikseeritud roostevabast terasest 29 G nõel, pikendatud sõrmeäärrikud ja nõelakate elastomeerse nõelakaitsega ja plastist jäiga nõelakaitsega. Süstlile on paigaldatud automaatne nõelakaitse.

IMULDOSA on saadaval pakendites, milles on 1 süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahust IMULDOSA süstlis ei tohi loksutada. Lahust tuleb enne nahaalust manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt hinnata. Lahus on värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv. Selline välimus ei ole valgulahuste puhul ebaharilik. Ravimit ei tohi kasutada, kui lahus on teistsugust värvi või hõgune või kui lahuses leidub muid osakesi. Enne manustamist tuleb

IMULDOSA'1 lasta seista kuni toatemperatuurini (ligikaudu pool tundi). Detailne kasutusjuhend on toodud pakendi infolehes.

IMULDOSA ei sisalda säilitusaineid; seetõttu ei tohi süstlasse jäänud kasutamata ravimit kasutada. IMULDOSA tarnitakse steriilses ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Süstlit ja nõela ei tohi uuesti kasutada. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1872/001
EU/1/24/1872/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12 detsember 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

STgen Bio Co., Ltd
45, Jisikgiban-ro
Yeonsu-gu
Incheon
Korea Vabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Poola

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Madalamaad

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (130 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

IMULDOSA 130 mg infusioonilahuse kontsentraat
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

130 mg/26 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Intravenoosne pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1872/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT (130 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

IMULDOSA 130 mg infusioonilahuse kontsentraat
ustekinumabum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

130 mg/26 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Intravenoosne pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1872/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SÜSTLI KARP (45 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

IMULDOSA 45 mg süstelahus süstlis
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Ravimi konteiner sisaldab latekskummit. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
45 mg/0,5 ml
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Hävitamise kuupäev, kui süstlit on hoitud toatemperatuuril: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida ühekordselt toatemperatuuril (kuni 30°C) kuni 30 päeva jooksul; mitte ületada kõlblikkusaega.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1872/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

IMULDOSA 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT (45 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

IMULDOSA 45 mg süstevedelik
ustekinumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

45 mg/0,5 ml

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SÜSTLI BLISTER (45 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMULDOSA 45 mg süstevedelik
ustekinumabum
s.c.

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

45 mg/0,5 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI KARP (90 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMULDOSA 90 mg süstelahus süstlis
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
90 mg/1 ml
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Hävitamise kuupäev, kui süstlit on hoitud toatemperatuuril: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida ühekordselt toatemperatuuril (kuni 30°C) kuni 30 päeva jooksul; mitte ületada kõlblikkusaega.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1872/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

IMULDOSA 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT (90 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

IMULDOSA 90 mg süstevedelik
ustekinumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

90 mg/1 ml

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SÜSTLI BLISTER (90 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMULDOSA 90 mg süstevedelik
ustekinumabum
s.c.

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

90 mg/1 ml

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

IMULDOSA, 130 mg infusioonilahuse kontsentraat ustekinumab (*ustekinumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

See infoleht on kirjutatud ravimit saavale isikule.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMULDOSA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMULDOSA kasutamist
3. Kuidas IMULDOSA't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMULDOSA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMULDOSA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on IMULDOSA

IMULDOSA sisaldab toimeainena ustekinumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad teatud valgud organismis ära ja seonduvad spetsiifiliselt nendega.

IMULDOSA kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks. Nende ravimite toime nõrgestab teatud osa immuunsüsteemist.

Milleks IMULDOSA't kasutatakse

IMULDOSA't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- mõõdukas kuni raske Crohni tõbi – täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus. Kui teil on Crohni tõbi, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile IMULDOSA't, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne IMULDOSA kasutamist

IMULDOSA't ei tohi kasutada

- kui olete ustekinumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on aktiivne infektsioon, mis on teie arsti arvates oluline.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige palun sellest enne IMULDOSA kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IMULDOSA kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst hindab, kui terve te olete enne ravi. Rääkige enne iga ravi oma arstile kindlasti kõigist haigustest, mis teil on. Samuti rääkige oma arstile, kui te olete hiljuti viibinud kellegagi koos, kellel võib olla tuberkuloos. Teie arst vaatab teid läbi ja teeb tuberkuloositesti, enne kui teile manustatakse IMULDOSA't. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

IMULDOSA võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh allergilisi reaktsioone ja infektsioone. Te peate IMULDOSA kasutamise ajal olema tähelepanelik teatud haigusnähtude suhtes. Nende kõrvaltoimete täielikku nimekirja vaadake peatükist „Riskid kõrvaltoimed“, lõigus 4.

Õelge enne IMULDOSA kasutamist oma arstile:

- Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni IMULDOSA'le. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja, sest immunosupressandid nagu IMULDOSA nõrgestavad teatud osa immuunsüsteemist. See võib kasvaja tekkeohtu suurendada.
- Kui te olete saanud psoriaasi raviks teisi bioloogilisi ravimeid (bioloogilisest algmaterjalist valmistatud ravim, mida tavaliselt manustatakse süstena) – vähirisk võib olla suurem.
- Kui teil on või on hiljuti olnud infektsioon või kui teil on ebanormaalseid nahamulgustusi (fistulid).
- Kui teil on mis tahes uusi või muutuvaid nahakahjustusi kas seoses psoriaasiga või tervel nahal.
- Kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidi ravi, näiteks immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravimite samaaegset kasutamist IMULDOSA'ga ei ole uuritud. Samas on võimalik, et see võib suurendada nõrgema immuunsüsteemiga seostatavate haiguste esinemissagedust.
- Kui te saate või olete kunagi saanud süste allergiate raviks – ei ole teada, kas IMULDOSA võib neid allergiaid mõjutada.
- Kui te olete 65-aastane või vanem – teil võib suurema tõenäosusega infektsioone esineda.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne IMULDOSA kasutamist oma arstile või apteekrile.

Mõnedel patsientidel on ravi ajal ustekinumabiga tekkinud luupusesarnaseid reaktsioone, sh nahaluupus või luupusesarnane sündroom. Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib nahapiirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, punane nahapinnast kõrgem ketendav lööve, millel võib mõnikord olla tumedam äär, või lööve koos liigesevaluga.

Südameinfarkt ja insuldid

Ühes uuringus psoriaasiga patsientidel, kes said ravi ustekinumabiga, täheldati südameinfarkte ja insulde. Teie arst kontrollib regulaarselt teie südamehaiguse ja insuldi riskitegureid, et tagada nende õige ravi. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib valu rinnus, nõrkus või ebanormaalne tunne ühel kehapoolel, ühe näo poole allavajumine, kõne- või nägemishäired.

Lapsed ja noorukid

IMULDOSA't ei soovitata kasutada Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja IMULDOSA

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid,
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. IMULDOSA kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite IMULDOSA't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist IMULDOSA'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin

(kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, siis ei ole teie lapsele soovitatav manustada elusvaktsiine esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, välja arvatud juhul, kui teie lapse arst soovib teisiti.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Üsasiseselt IMULDOSA'ga kokku puutunud lastel ei ole täheldatud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kuid kogemus IMULDOSA kasutamisest raseduse ajal on piiratud. Seetõttu on parem vältida IMULDOSA kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasedumisvõimeline naine, on soovitatav rasedumist vältida ning te peate ravi ajal ja 15 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasedumisvastaseid meetodeid.
- IMULDOSA võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine. Elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) ei ole soovitatav manustada teie lapsele esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- Ustekinumab võib erituda väga väikestes kogustes rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kui te toidate last rinnapiimaga või plaanite last rinnapiimaga toita. Teie ja teie arst peate otsustama, kas te toidate last rinnapiimaga või kasutate IMULDOSA't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

IMULDOSA'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

IMULDOSA sisaldab polüsorbaat 80

Iga IMULDOSA annuseühik sisaldab 11,1 mg polüsorbaat 80 (E433), mis vastab 0,40 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

IMULDOSA sisaldab naatriumi

IMULDOSA sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“, kuid enne teile manustamist segatakse IMULDOSA naatriumi sisaldava lahusega. Rääkige oma arstile, kui te olete piiratud soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas IMULDOSA't manustatakse

IMULDOSA on mõeldud kasutamiseks Crohni tõve diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all.

IMULDOSA 130 mg infusioonilahuse kontsentrati manustab arst teile vähemalt ühetunnise kestusega tilkinfusioonina käeveeni (intravenoosne infusioon). Rääkige oma arstiga, millal te peate oma süsteid saama ja kordusvisiitidele tulema.

Kui palju IMULDOSA't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju IMULDOSA't te peate saama ja kui kaua peab ravi kestma.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

- Arst arvutab teie kehakaalu järgi välja teile soovitatava intravenoosse infusiooni annuse.

Teie kehakaal	Annus
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg kuni ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Pärast intravenooset algannust manustatakse teile järgmine IMULDOSA annus 90 mg nahaaluse süstena (subkutaanne süste) 8 nädala pärast, seejärel iga 12 nädala järel.

Crohni tõvega lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

- Arst arvutab teie kehakaalu järgi välja teile soovitatava intravenoosse infusiooni annuse.

Teie kehakaal	Annus
≥ 40 kuni ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg kuni ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Pärast intravenooset algannust manustatakse teile järgmine IMULDOSA 90 mg annus nahaaluse süstena (subkutaanne süste) 8 nädala pärast ning seejärel jätkatakse süsteid iga 12 nädala järel.

Kuidas IMULDOSA't manustatakse

- IMULDOSA esimese annuse Crohni tõve raviks manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni (intravenoosne infusioon).

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas IMULDOSA't teile manustatakse.

Kui te unustate IMULDOSA't kasutada

Kui te unustate või ei saa minna arsti juurde ravimiannuse manustamiseks, pöörduge oma arsti poole, et kokku leppida uus aeg.

Kui te lõpetate IMULDOSA kasutamise

IMULDOSA kasutamise lõpetamine ei ole ohtlik. Samas võivad ravi katkestamisel sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, mis võivad vajada kohest ravi.

Allergilised reaktsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti või kiirabi poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) esineb IMULDOSA't kasutaval inimestel harva (võib tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st). Nähtude hulka kuuluvad:
 - hingamis- või neelamisraskused;
 - madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või uimasust;
 - näo, huulte, suu või kõri turse.
- Allergilise reaktsiooni sagedaste nähtude hulka kuuluvad nahalööve ja nõgestõbi (need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st).

Infusiooniga seotud reaktsioonid – kui te saate ravi Crohni tõve tõttu, manustatakse IMULDOSA esimene annus tilgutiga veeni (intravenoosne infusioon). Mõnedel patsientidel on tekkinud infusiooni ajal tõsised allergilised reaktsioonid.

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saavatel patsientidel teatatud allergilistest kopsureaktsioonidest ja kopsupõletikust. Kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu köha,

hingeldus ja palavik, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, võib teie arst otsustada, et te ei tohi enam IMULDOSA't kasutada.

Infektsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Esineb sageli nina- ja kurgupiirkonna infektsioone ning külmetusnähte (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Aeg-ajalt esineb rindkereinfektsioone (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Aeg-ajalt esineb nahaaluskoe põletikku (tselluliit) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Esineb aeg-ajalt vöötohatist (teatud valulik villiline lööve) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

IMULDOSA võib nõrgendada teie vastupanuvõimet infektsioonidele. Mõned infektsioonid võivad muutuda tõsisteks ja nende hulka võivad kuuluda viiruste, seente, bakterite (sh tuberkuloos) või parasiitide poolt põhjustatud infektsioonid, sh infektsioonid, mis tekivad peamiselt nõrgenenud immuunsüsteemiga inimestel (oportunistlikud infektsioonid). Ustekinumabiga ravi saavatel patsientidel on teatatudaju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate IMULDOSA kasutamise ajal infektsiooni nähtude suhtes tähelepanelik olema. Nende hulka kuuluvad:

- palavik, gripitaolised sümptomid, öine higistamine, kehakaalu vähenemine;
- väsimus- või hingeldustunne; köha, mis ei taandu;
- soe, punetav ja valulik nahk või valulik nahalööve koos villidega;
- kõrvetustunne urineerimisel;
- kõhulahtisus;
- nägemishäired või nägemiskadu;
- peavalu, kaelakangestus, valgustundlikkus, iiveldus või segasus.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda infektsiooninähtu. Need võivad olla selliste infektsioonide nähud, nagu rindkereinfektsioonid, nahainfektsioonid, vöötohatist või oportunistlikud infektsioonid, millel võivad olla tõsised tüsistused. Öelge oma arstile, kui teil on mingi infektsioon, mis ei kao või tuleb korduvalt tagasi. Teie arst võib otsustada, et te ei tohi IMULDOSA't kasutada seni, kuni infektsioon on taandunud. Öelge oma arstile, kui teil on lahtisi haavu või lamatisi, sest nendes võib tekkida infektsioon.

Naha koorumine – suurte kehapindade suurenenud nahapunetus ja naha koorumine võivad olla raskete nahahaiguste erütrodermilise psoriaasi või eksfoliatiivse dermatiidi sümptomiteks. Kui te märkate mõnda nendest sümptomitest, peate kohe võtma ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st):

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- väsimustunne;
- pearingluse tunne;
- peavalu;
- kihelus (pruuritus);
- selja-, lihase- või liigesevalu;
- kurguvalu;
- punetus ja valu süstekohal;
- ninakõrvalkoobaste infektsioon.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st):

- hammaste infektsioonid;
- tupe pärmseeneinfektsioon;
- depressioon;
- ninakinnisus;
- veritsus, verevalumid, kõvastumine, turse ja kihelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Bell'i paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustulaarne psoriaas);
- naha koorumine;
- akne.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st):

- naha punetus ja naha koorumine suurtelt kehapiindadelt, mis võivad olla sügelevad või valusad (eksfoliativne dermatiit). Sarnased sümptomid tekivad mõnikord ka loomuliku muutusena teatud tüüpi psoriaasi sümptomites (erütrodermiline psoriaas);
- väikeste veresoonte põletik, mis võib põhjustada väikeste punaste või lillade muhkudega nahalöövet, palavikku või liigesevalu (vaskuliit).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- villid nahal, mis võivad olla punased, sügelevad ja valulikud (bulloosne pemfigoid);
- nahaluupus või luupusesarnane sündroom (punased nahapiinnast kõrgemad ketendavad alad naha piirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, võimalik et koos liigesevaluga).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMULDOSA't säilitada

- IMULDOSA 130 mg infusioonilahuse kontsentrati manustatakse haiglas või kliinikus ning patsiendil ei ole tarvis seda säilitada ega käsitseda.
- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge loksutage IMULDOSA viaale. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub muid silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt allpool lõik 6 „Kuidas IMULDOSA välja näeb ja pakendi sisu”);
- kui te teate või arvate, et ravimit on hoitud äärmuslikel temperatuuridel (nt kogemata külmutatud või kuumutatud);
- kui ravimit on tugevalt loksutatud;
- kui sulgur on katki.

IMULDOSA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali ja süstlasse jäänud lahjendatud infusioonilahus või kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMULDOSA sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml kontsentraadis.
- Abiained on dinaatriumedetaatdihüdraat (E385), L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi.

Kuidas IMULDOSA välja näeb ja pakendi sisu

IMULDOSA on selge, värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv infusioonilahus. Lahus on saadaval pakendites, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 30 ml viaal. Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml infusioonilahuse kontsentraadis.

Müügiloo hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Poola

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Madalmaad

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U. Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Juhised lahjendamiseks:

IMULDOSA infusioonilahuse kontsentradi lahjendamine ja ettevalmistamine peab toimuma aseptika reegleid järgides tervishoiutöötaja poolt.

1. Patsiendi kehakaalu alusel arvutage välja annus ja vajalik IMULDOSA viaalide arv (vt lõik 4.2, tabel 1, tabel 2). Üks 26 ml IMULDOSA viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi.
2. Tõmmake 250 ml infusioonikotist välja ja visake minema 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuse kogus, mis vastab lisatava IMULDOSA kogusele (iga vajamineva IMULDOSA viaali kohta tuleb infusioonikotist eemaldada 26 ml naatriumkloriidi lahust, st kui kasutatakse 2 viaali, tuleb eemaldada 52 ml, 3 viaali kasutamisel 78 ml ja 4 viaali kasutamisel 104 ml).
3. Tõmmake igast viaalist süstlasse 26 ml IMULDOSA't ning lisage ravim 250 ml infusioonikotti. Infusioonikoti lõplik maht peab olema 250 ml. Segage ettevaatlikult.
4. Enne manustamist kontrollige lahjendatud lahust visuaalselt. Ärge kasutage ravimit, kui selles on läbipaistmatuid osakesi või võõrkehasid või kui lahuse värvus on muutunud.
5. Lahjendatud lahus tuleb manustada vähemalt üks tund kestva infusioonina. Lahjendatud ravimi infundeerimine peab olema lõpetatud 24 tunni jooksul alates infusioonikotis lahjendamisest.
6. Kasutage üksnes sisseehitatud steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega filtriga (poori suurus 0,2 mikromeetrit) infusioonisüsteemi.
7. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Säilitamine

Vajadusel tohib lahjendatud infusioonilahust säilitada toatemperatuuril. Infusioon peab olema lõpetatud 24 tunni jooksul alates infusioonikotis lahjendamisest. Mitte lasta külmuda.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

IMULDOSA, 45 mg süstelahus süstlis ustekinumab (*ustekinumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

See infoleht on kirjutatud ravimit saavale isikule. Kui te olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab IMULDOSA't lapsele, lugege seda teavet hoolikalt.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMULDOSA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMULDOSA kasutamist
3. Kuidas IMULDOSA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMULDOSA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMULDOSA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on IMULDOSA

IMULDOSA sisaldab toimeainena ustekinumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad teatud valgud organismis ära ja seonduvad spetsiifiliselt nendega.

IMULDOSA kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks. Nende ravimite toime nõrgestab teatud osa immuunsüsteemist.

Milleks IMULDOSA't kasutatakse

IMULDOSA't kasutatakse täiskasvanutel järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel;
- psoriaatiline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raske Crohni tõbi – täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mis põhjustab naha ja küünte põletikku. IMULDOSA vähendab põletikku ja teisi haigusnähte.

IMULDOSA't kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid ei toimi.

IMULDOSA't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes ei talu fototeraapiat või teisi süsteemseid raviviise, või nendel, kellel need raviviisid ei toimi.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, antakse teile enne teisi ravimeid. Kui teil ei teki piisavat ravivastust nendele ravimitele, võidakse teile anda IMULDOSA't, et:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid;
- parandada teie füüsilist funktsiooni;
- pärssida kahjustusi teie liigestele.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus. Kui teil on Crohni tõbi, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile IMULDOSA't, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne IMULDOSA kasutamist

IMULDOSA't ei tohi kasutada

- kui olete ustekinumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on aktiivne infektsioon, mis on teie arsti arvates oluline.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige palun sellest enne IMULDOSA kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IMULDOSA kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst hindab, kui terve te olete enne iga ravi. Rääkige enne iga ravi oma arstile kindlasti kõigist haigustest, mis teil on. Samuti rääkige oma arstile, kui te olete hiljuti viibinud kellegagi koos, kellel võib olla tuberkuloos. Teie arst vaatab teid läbi ja teeb tuberkuloositesti, enne kui teile manustatakse IMULDOSA't. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

IMULDOSA võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh allergilisi reaktsioone ja infektsioone. Te peate IMULDOSA kasutamise ajal olema tähelepanelik teatud haigusnähtude suhtes. Nende kõrvaltoimete täielikku nimekirja vaadake peatükist „Riskid kõrvaltoimed“, lõigus 4.

Õelge enne IMULDOSA kasutamist oma arstile:

- Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni IMULDOSA'le. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja, sest immunosupressandid nagu IMULDOSA nõrgestavad teatud osa immuunsüsteemist. See võib kasvaja tekkeohtu suurendada.
- Kui te olete saanud psoriaasi raviks teisi bioloogilisi ravimeid (bioloogilisest algmaterjalist valmistatud ravim, mida tavaliselt manustatakse süstena) – vähirisk võib olla suurem.
- Kui teil on või on hiljuti olnud infektsioon.
- Kui teil on mis tahes uusi või muutuvaid nahakahjustusi kas seoses psoriaasiga või tervel nahal.
- Kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatrilise artriidi ravi, näiteks immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgendada osa immuunsüsteemist. Nende ravimite samaaegset kasutamist IMULDOSA'ga ei ole uuritud. Samas on võimalik, et see võib suurendada nõrgema immuunsüsteemiga seostatavate haiguste esinemissagedust.
- Kui te saate või olete kunagi saanud süste allergiate raviks – ei ole teada, kas IMULDOSA võib neid allergiaid mõjutada.
- Kui te olete 65-aastane või vanem – teil võib suurema tõenäosusega infektsioone esineda.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne IMULDOSA kasutamist oma arstile või apteekrile.

Mõnedel patsientidel on esinenud ravi ajal ustekinumabiga luupusesarnaseid reaktsioone, sh nahaluupus või luupusesarnane sündroom. Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib nahapiirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, punane nahapinnast kõrgem ketendav lööve, millel võib mõnikord olla tumedam äär, või lööve koos liigesevaluga.

Südameinfarkt ja insuldid

Ühes uuringus psoriaasiga patsientidel, kes said ravi ustekinumabiga, täheldati südameinfarkte ja insulde. Teie arst kontrollib regulaarselt teie südamehaiguse ja insuldi riskitegureid, et tagada nende õige ravi. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib valu rinnus, nõrkus või ebanormaalne tunne ühel kehapoolel, ühe näo poole allavajumine, kõne- või nägemishäired.

Lapsed ja noorukid

IMULDOSA't ei soovitata kasutada psoriaasiga alla 6-aastastel lastel, Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ning psoriaatilise artriidiga alla 18-aastastel lastel, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja IMULDOSA

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. IMULDOSA kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).
- kui te saite IMULDOSA't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist IMULDOSA'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, siis ei ole teie lapsele soovitatav manustada elusvaktsiine esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, välja arvatud juhul, kui teie lapse arst soovib teisiti.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Üsasiseselt IMULDOSA'ga kokku puutunud lastel ei ole täheldatud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kuid kogemus IMULDOSA kasutamisest raseduse ajal on piiratud. Seetõttu on parem vältida IMULDOSA kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate ravi ajal ja 15 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- IMULDOSA võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine. Elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) ei ole soovitatav manustada teie lapsele esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, välja arvatud juhul, kui teie lapse arst soovib teisiti.
- Ustekinumab võib erituda väga väikestes kogustes rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kui te toidate last rinnapiimaga või plaanite last rinnapiimaga toita. Teie ja teie arst peate otsustama, kas te toidate last rinnapiimaga või kasutate IMULDOSA't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

IMULDOSA'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

IMULDOSA sisaldab polüsorbaat 80

Iga IMULDOSA annuseühik sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 (E433), mis vastab 0,04 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas IMULDOSA't kasutada

IMULDOSA on mõeldud kasutamiseks nende seisundite diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi IMULDOSA'ga.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Rääkige oma arstiga, millal te peate oma süsteid saama ja kordusvisiitidele tulema.

Kui palju IMULDOSA't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju IMULDOSA't te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitatav algannus on 45 mg IMULDOSA't. Patsientidel, kes kaaluvad rohkem kui 100 kg, võib 45 mg annuse asemel alustada ravi 90 mg annusega.
- Järgmine annus manustatakse 4 nädala pärast, seejärel iga 12 nädala järel. Järgnevad annused on tavaliselt sama suured nagu algannus.

Crohni tõbi

- Ravi ajal manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni kaudu IMULDOSA esimese annuse, mis on ligikaudu 6 mg/kg (intravenoosne infusioon). 8 nädalat pärast algannust manustatakse teile nahaaluse süstena (subkutaanselt) järgmine IMULDOSA annus 90 mg ning seejärel jätkatakse annuste manustamist iga 12 nädala järel.
- Mõnedel patsientidel manustatakse pärast esimest nahaalust süstet IMULDOSA 90 mg annuseid iga 8 nädala järel. Teie arst otsustab, millal peate saama järgmise annuse.

6-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid

Psoriaas

- Arst määrab teile vajaliku annuse, sealhulgas IMULDOSA koguse, mille peate süstima, et saada õige annus. Õige annus sõltub teie kehakaalust annuse manustamise hetkel.
- Kui te kaalute vähem kui 60 kg, puudub IMULDOSA ravimvorm alla 60 kg kaaluvatele lastele, seetõttu tuleks kasutada teisi ustekinumabi sisaldavaid ravimpreparaate.
- Kui te kaalute 60...100 kg, on soovitatav annus 45 mg IMULDOSA't keha kilogrammi kohta.
- Kui te kaalute rohkem kui 100 kg, on soovitatav annus 90 mg IMULDOSA't.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädala pärast ja seejärel iga 12 nädala tagant.

Lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Crohni tõbi

- Ravi ajal manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni kaudu IMULDOSA esimese annuse, mis on ligikaudu 6 mg/kg (intravenoosne infusioon). 8 nädalat pärast algannust manustatakse teile nahaaluse süstena (subkutaanselt) järgmine IMULDOSA 90 mg annus ning seejärel jätkatakse nahaaluste annuste manustamist iga 12 nädala järel.
- Mõnedel patsientidel manustatakse pärast esimest nahaalust süstet IMULDOSA 90 mg annuseid iga 8 nädala järel. Teie arst otsustab, millal peate saama järgmise annuse.

Kuidas IMULDOSA't manustatakse

- IMULDOSA't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Teie ravi alguses võib IMULDOSA't süstida haigla- või põetuspersonal.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite IMULDOSA't ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse, kuidas IMULDOSA't ise süstida.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid IMULDOSA süstimise kohta.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

Kui te kasutate IMULDOSA't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud IMULDOSA't rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke endaga alati kaasa ravimi välispakend, isegi juhul kui see on tühi.

Kui te unustate IMULDOSA't kasutada

Kui te unustate annuse manustamata, rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate IMULDOSA kasutamise

IMULDOSA kasutamise lõpetamine ei ole ohtlik. Samas võivad ravi katkestamisel sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, mis võivad vajada kohest ravi.

Allergilised reaktsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti või kiirabi poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) esineb IMULDOSA't kasutaval inimestel harva (võib tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st). Nähtude hulka kuuluvad:
 - hingamis- või neelamisraskused;
 - madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või uimasust;
 - näo, huulte, suu või kõri turse.
- Allergilise reaktsiooni sagedaste nähtude hulka kuuluvad nahalööve ja nõgestõbi (need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st).

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saavatel patsientidel teatatud allergilistest kopsureaktsioonidest ja kopsupõletikust. Kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu köha, hingeldus ja palavik, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, võib teie arst otsustada, et te ei tohi enam IMULDOSA't kasutada.

Infektsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Esineb sageli nina- ja kurgupiirkonna infektsioone ja külmetusnähte (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Aeg-ajalt esineb rindkereinfektsioone (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Aeg-ajalt nahaaluskoe põletikku (tselluliit) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Esineb aeg-ajalt vöötohatist (teatud valulik villiline lööve) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

IMULDOSA võib nõrgendada teie vastupanuvõimet infektsioonidele. Mõned infektsioonid võivad muutuda tõsisteks ja nende hulka võivad kuuluda viiruste, seente, bakterite (sh tuberkuloos) või parasiitide poolt põhjustatud infektsioonid, sh infektsioonid, mis tekivad peamiselt nõrgenenud immuunsüsteemiga inimestel (oportunistlikud infektsioonid). Ustekinumabiga ravi saavatel patsientidel on teatatudaju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate IMULDOSA kasutamise ajal infektsiooni nähtude suhtes tähelepanelik olema. Nende hulka kuuluvad:

- palavik, gripitaolised sümptomid, öine higistamine, kehakaalu vähenemine;
- väsimus- või hingeldustunne; köha, mis ei taandu;
- soe, punetav ja valulik nahk või valulik nahalööve koos villidega;
- kõrvetustunne urineerimisel;
- kõhulahtisus;
- nägemishäired või nägemiskadu;
- peavalu, kaelakangestus, valgustundlikkus, iiveldus või segasus.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda infektsiooninähtu. Need võivad olla selliste infektsioonide nähud, nagu rindkereinfektsioonid, nahainfektsioonid, võõtohatis või oportunistlikud infektsioonid, millel võivad olla tõsised tüsistused. Õelge oma arstile, kui teil on mingi infektsioon, mis ei kao või tuleb korduvalt tagasi. Teie arst võib otsustada, et te ei tohi IMULDOSA't kasutada seni, kuni infektsioon on taandunud. Õelge oma arstile, kui teil on lahtisi haavu või lamatisi, sest nendes võib tekkida infektsioon.

Naha koorumine – suurte kehapiindade suurenenud nahapunetus ja naha koorumine võivad olla raskete nahahaiguste erütrodermilise psoriaasi või eksfoliativse dermatiidi sümptomiteks. Kui te märkate mõnda nendest sümptomitest, peate kohe võtma ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st):

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- väsimustunne;
- pearingluse tunne;
- peavalu;
- kihelus (pruuritus);
- selja-, lihas- või liigesevalu;
- kurguvalu;
- punetus ja valu süstekohal;
- ninakõrvalkoobaste infektsioon.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st):

- hammaste infektsioonid;
- tupe pärmseeneinfektsioon;
- depressioon;
- ninakinnisus;
- veritsus, verevalumid, kõvastumine, turse ja kihelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Bell'i paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustulaarne psoriaas);
- naha koorumine;
- akne.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st):

- naha punetus ja naha koorumine suurtelt kehapiindadelt, mis võivad olla sügelevad või valusad (eksfoliativne dermatiit). Sarnased sümptomid tekivad mõnikord ka loomuliku muutusena teatud tüüpi psoriaasi sümptomites (erütrodermiline psoriaas);

- väikeste veresoonte põletik, mis võib põhjustada väikeste punaste või lillade muhkudega nahalöövet, palavikku või liigesevalu (vaskuliit).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- villid nahal, mis võivad olla punased, sügelevad ja valulikud (bulloosne pemfigoid);
- nahaluupus või luupusesarnane sündroom (punased nahapinnast kõrgemad ketendavad alad naha piirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, võimalik et koos liigesevaluga).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMULDOSA't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel võib üksikuid IMULDOSA süsteleid hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult toatemperatuuril kuni 30°C maksimaalselt ühekordse kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage väliskarbile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja, ning hävitamise kuupäev. Hävitamise kuupäev ei tohi olla hilisem, kui karbile trükitud kõlblikkusaeg. Kui süstlit on hoitud toatemperatuuril (kuni 30°C), ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 30-päevase toatemperatuuril hoidmise jooksul või kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.
- Ärge loksutage IMULDOSA süsteleid. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub muid silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt allpool lõik 6 „Kuidas IMULDOSA välja näeb ja pakendi sisu”);
- kui te teate või arvate, et ravimit on hoitud äärmuslikel temperatuuridel (nt kogemata külmutatud või kuumutatud);
- kui ravimit on tugevalt loksutatud.

IMULDOSA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstlasse jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMULDOSA sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml lahuses.
- Abiained on L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi.

Kuidas IMULDOSA välja näeb ja pakendi sisu

IMULDOSA on värvitu kuni kergelt kollane selge kuni kergelt opalestseeruv. Lahus on saadaval pakendites, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 1 ml süstel. Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml süstelahuses.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice
Poola

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Madalmaad

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U. Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

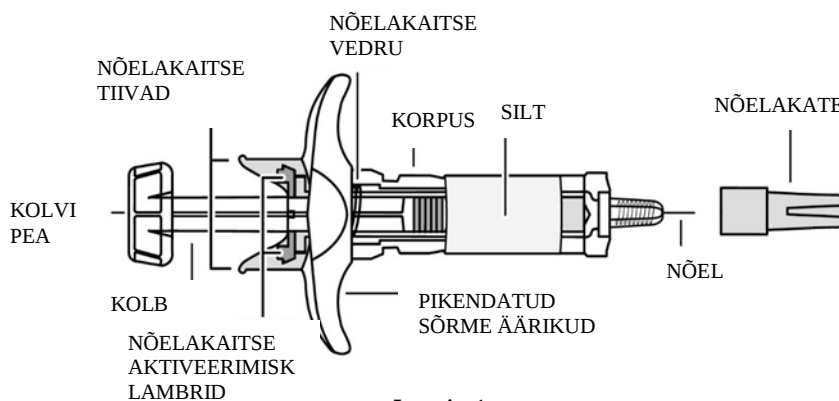
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Manustamisjuhised

Ravikuuri alguses aitab teie tervishoiutöötaja teil esimest süstet teha. Samas võite teie ja teie arst otsustada, et võite IMULDOSA't ise süstida. Sellisel juhul läbite koolituse, kuidas IMULDOSA't süstida. Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

- Ärge segage IMULDOSA't ühegi teise süstelahusega.
- Ärge loksutage IMULDOSA süstleid. Tugev loksutamine võib ravimit kahjustada. Ärge kasutage ravimit, kui seda on tugevalt loksutatud.

Joonisel 1 on näidatud, kuidas süstel välja näeb.



Joonis 1

1. Kontrollige süstlite arvu ja valmistage ette vahendid.

Süstli ettevalmistamine kasutamiseks

- Võtke süstel (süstlid) külmkapist välja. Laske süstlil pärast karbist välja võtmist seista ligikaudu pool tundi. Sellega jõuab vedelik süstimiseks sobiva temperatuurini (toatemperatuur). Sel ajal kui lasete süstlil soojeneda toatemperatuurini, ärge eemaldage süstla nõelakattet.
- Hoidke süstlit süstla korpuselt nii, et nõelakattega kaetud nõel on suunatud ülespoole.
- Ärge hoidke kinni kolvi peast, kolvist, nõelakaitse tiivadest või nõelakattest.
- Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.
- Ärge eemaldage süstlilt nõelakatet, kuni on juhendatud seda teha.
- Ärge puudutage nõelakaitse aktiveerimisklambreid, et vältida nõela enneaegset katmist nõelakaitsega.

Kontrollige süstlit (süstleid), et teha kindlaks

- kas süstlite arv ja tugevus on õige;
 - kui teie annus on 45 mg, võtate ühe 45 mg IMULDOSA süstli.
 - kui teie annus on 90 mg, võtate kaks 45 mg IMULDOSA süstlit ning peate tegema endale kaks süstet. Valige nendeks süsteteks kaks erinevat kohta (nt üks süste paremasse reide ja teine süste vasakusse reide) ja tehke süsted kohe üksteise järel.
- kas tegemist on õige ravimiga;
- kas kõlblikkusaeg ei ole möödas;
- kas süstel ei ole kahjustatud;
- kas lahus süstlis on värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv;
- kas lahus süstlis ei ole värvuselt muutunud ega hägune ega sisalda võõrosakesi;
- kas lahus süstlis ei ole külmunud.

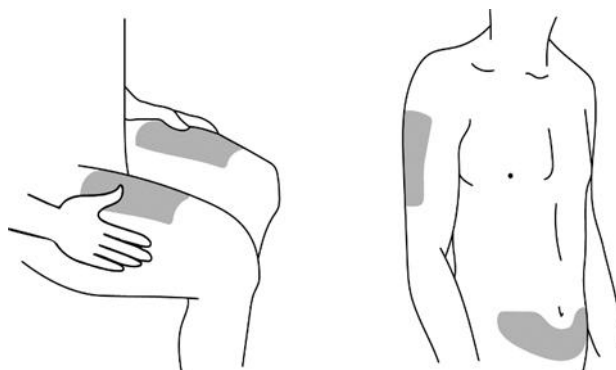
Koguge kõik vajalikud vahendid kokku ja asetage need puhtale pinnale. See hõlmab antiseptilisi lapikesi, vatipalli või marlit ning teravate esemete konteinerit.

2. Valige välja ja valmistage ette süstekoht.

Valige välja süstekoht (vt joonis 2).

- IMULDOSA't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt).

- Headeks süstekohtadeks on reie ülaosa ja kõhupiirkond, mis jääb nabast vähemalt 5 cm kaugusele.
- Võimalusel ärge kasutage nahapiirkondi, kus esineb psoriaasinähte.
- Kui keegi aitab teil süstida, võib ta süstekohaks valida õlavarre.



*Halliga on märgistatud soovitatavad süstekohad

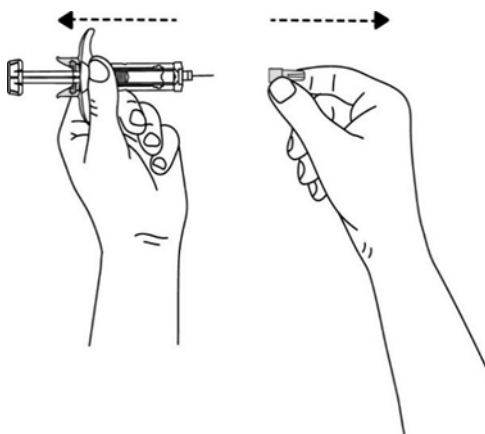
Joonis 2

Valmistage süstekoht ette

- Peske oma käsi väga hoolikalt seebi ja sooja veega.
- Puhastage süstekoht nahal antiseptilise lapikesega.
- **Ärge** puudutage seda piirkonda enne ravimi süstimist.

3. Eemaldage nõelakate (vt joonis 3).

- Nõelakatet ei tohi eemaldada enne, kui olete valmis annust süstima.
- Võtke süstel, hoidke süstli korpust ühe käega.
- Tõmmake nõelakate otse ära ja visake see minema. Samal ajal hoiduge kolvi puudutamisest.



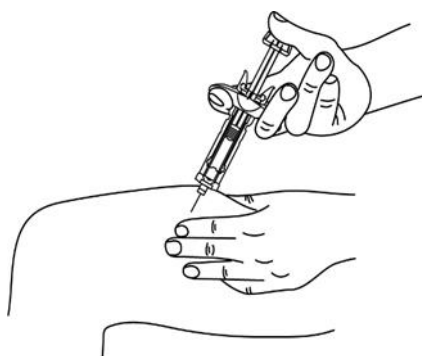
Joonis 3

- Te võite märgata õhumulli süstlis või vedeliku tilka nõela otsas. Need on mõlemad normaalsed ja neid ei ole vaja eemaldada.
- Ärge puudutage nõela ega laske nõelal mingi pinna vastu puutuda.
- Ärge kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud, ilma et nõelakate oleks olnud oma kohal. Kui see juhtub, pöörduge palun oma arsti või apteekri poole.
- Süstige annus kohe pärast nõelakatte eemaldamist.

4. Süstige annus.

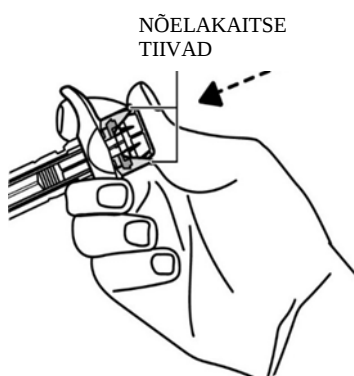
- Hoidke süstlit ühe käega keskmise ja nimetissõrme vahel ning asetage põial kolvi pea otsale; kasutades teist kätt, võtke puhastatud nahapiirkond õrnalt pöidla ja nimetissõrme vahele. Ärge pigistage seda liiga tugevalt.

- Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.
- Ühekordse ja kiire liigutusega suruge nõel läbi naha nii kaugele kui võimalik (vt joonis 4).



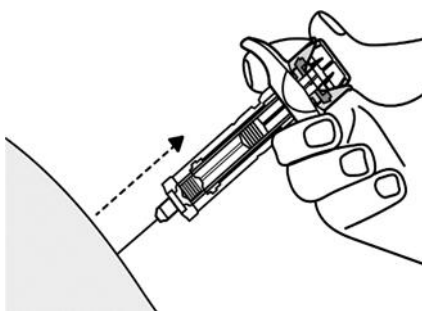
Joonis 4

- Süstige kogu ravim, surudes kolbi alla, kuni kolvi pea on täielikult nõelakaitse tiibade vahel (vt joonis 5).



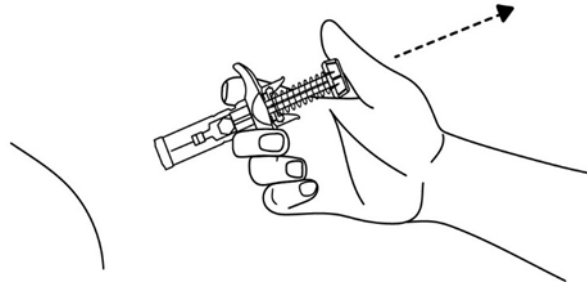
Joonis 5

- Kui kolb on lükatud nii kaugele kui võimalik, jätkake surumist kolvi peale, tõmmake nõel välja ja laske nahast lahti (vt joonis 6).



Joonis 6

- Eemaldage aeglaselt pöial kolvi pealt, et tühi süstel saaks liikuda üles, kuni nõel on täielikult kaetud nõelakaitsega, nagu on näidatud joonisel 7.



Joonis 7

5. Pärast süstet

- Suruge antiseptiline lapike pärast süstimist süstekohale ja hoidke seda seal paari sekundi jooksul.
- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Võite suruda vatipalli või marli süstekohale ja hoida seda seal 10 sekundit.
- Ärge hõõruge nahka süstekohas. Vajaduse korral võite süstekoha katta väikese plaastriga.

6. Hävitamine

- Kasutatud süstlid tuleb panna torkekindlasse mahutisse, nt teravate esemete konteinerisse (vt joonis 8). Enda ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage süstlit korduvalt. Teravad esemed tuleb ära visata vastavalt kohalikele nõuetele.
- Antiseptilised lapikesed ja teised vahendid võib visata olmeprügi hulka.



BIOLOOGILINE OHT

Joonis 8

Pakendi infoleht: teave kasutajale

IMULDOSA, 90 mg süstelahus süstlis ustekinumab (*ustekinumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

See infoleht on kirjutatud ravimit saavale isikule. Kui te olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab IMULDOSA't lapsele, lugege seda teavet hoolikalt.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMULDOSA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMULDOSA kasutamist
3. Kuidas IMULDOSA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMULDOSA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMULDOSA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on IMULDOSA

IMULDOSA sisaldab toimeainena ustekinumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad teatud valgud organismis ära ja seonduvad spetsiifiliselt nendega.

IMULDOSA kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks. Nende ravimite toime nõrgestab teatud osa immuunsüsteemist.

Milleks IMULDOSA't kasutatakse

IMULDOSA't kasutatakse täiskasvanutel järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel,
- psoriaatriline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raske Crohni tõbi – täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mis põhjustab naha ja küünte põletikku. IMULDOSA vähendab põletikku ja teisi haigusnähte.

IMULDOSA't kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid ei toimi.

IMULDOSA't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes ei talu fototeraapiat või teisi süsteemseid raviviise, või nendel, kellel need raviviisid ei toimi.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, antakse teile enne teisi ravimeid. Kui teil ei teki piisavat ravivastust nendele ravimitele, võidakse teile anda IMULDOSA't, et:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid;
- parandada teie füüsilist funktsiooni;
- pärssida kahjustusi teie liigestele.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus. Kui teil on Crohni tõbi, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile IMULDOSA't, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne IMULDOSA kasutamist

IMULDOSA't ei tohi kasutada

- **kui olete ustekinumabi** või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline.**
- **kui teil on aktiivne infektsioon**, mis on teie arsti arvates oluline.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige palun sellest enne IMULDOSA kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IMULDOSA kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst hindab, kui terve te olete enne iga ravi. Rääkige enne iga ravi oma arstile kindlasti kõigist haigustest, mis teil on. Samuti rääkige oma arstile, kui te olete hiljuti viibinud kellegagi koos, kellel võib olla tuberkuloos. Teie arst vaatab teid läbi ja teeb tuberkuloositesti, enne kui teile manustatakse IMULDOSA't. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

IMULDOSA võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh allergilisi reaktsioone ja infektsioone. Te peate IMULDOSA kasutamise ajal olema tähelepanelik teatud haigusnähtude suhtes. Nende kõrvaltoimete täielikku nimekirja vaadake peatükist „Riskid kõrvaltoimed“, lõigus 4.

Õelge enne IMULDOSA kasutamist oma arstile:

- **Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni** IMULDOSA'le. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- **Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvajaid**, sest immunosupressandid nagu IMULDOSA nõrgestavad teatud osa immuunsüsteemist. See võib kasvaja tekkeohtu suurendada.
- **Kui te olete saanud psoriaasi raviks teisi bioloogilisi ravimeid (bioloogilisest algmaterjalist valmistatud ravim, mida tavaliselt manustatakse süstena)** – vähirisk võib olla suurem.
- **Kui teil on või on hiljuti olnud infektsioon.**
- **Kui teil on mis tahes uusi või muutuvaid nahakahjustusi** kas seoses psoriaasiga või tervel nahal.
- **Kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatrilise artriidi ravi**, näiteks immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgendada osa immuunsüsteemist. Nende ravimite samaaegset kasutamist IMULDOSA'ga ei ole uuritud. Samas on võimalik, et see võib suurendada nõrgema immuunsüsteemiga seostatavate haiguste esinemissagedust.
- **Kui te saate või olete kunagi saanud süste allergiate raviks** – ei ole teada, kas IMULDOSA võib neid allergiaid mõjutada.
- **Kui te olete 65-aastane või vanem** – teil võib suurema tõenäosusega infektsioone esineda.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne IMULDOSA kasutamist oma arstile või apteekrile.

Mõnedel patsientidel on esinenud ravi ajal ustekinumabiga luupusesarnaseid reaktsioone, sh nahaluupus või luupusesarnane sündroom. Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib nahapiirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, punane nahapinnast kõrgem ketendav lööve, millel võib mõnikord olla tumedam äär, või lööve koos liigesevaluga.

Südameinfarkt ja insuldid

Ühes uuringus psoriaasiga patsientidel, kes said ravi ustekinumabiga, täheldati südameinfarkte ja insulde. Teie arst kontrollib regulaarselt teie südamehaiguse ja insuldi riskitegureid, et tagada nende õige ravi. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib valu rinnus, nõrkus või ebanormaalne tunne ühel kehapoolel, ühe näo poole allavajumine, kõne- või nägemishäired.

Lapsed ja noorukid

IMULDOSA't ei soovitata kasutada psoriaasiga alla 6-aastastel lastel, Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ning psoriaatilise artriidiga alla 18-aastastel lastel, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja IMULDOSA

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. IMULDOSA kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).
- kui te saite IMULDOSA't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist IMULDOSA'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, siis ei ole teie lapsele soovitatav manustada elusvaktsiine esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Üsasiseselt IMULDOSA'ga kokku puutunud lastel ei ole täheldatud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kuid kogemus IMULDOSA kasutamisest raseduse ajal on piiratud. Seetõttu on parem vältida IMULDOSA kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate ravi ajal ja 15 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- IMULDOSA võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine. Elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) ei ole soovitatav manustada teie lapsele esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, kui te saite raseduse ajal ravi IMULDOSA'ga, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- Ustekinumab võib erituda väga väikestes kogustes rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kui te toidate last rinnapiimaga või plaanite last rinnapiimaga toita. Teie ja teie arst peate otsustama, kas te toidate last rinnapiimaga või kasutate IMULDOSA't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

IMULDOSA'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

IMULDOSA sisaldab polüsorbaat 80

Iga IMULDOSA annuseühik sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80 (E433), mis vastab 0,04 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas IMULDOSA't kasutada

IMULDOSA on mõeldud kasutamiseks nende seisundite diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi IMULDOSA'ga.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Rääkige oma arstiga, millal te peate oma süsteid saama ja kordusvisiitidele tulema.

Kui palju IMULDOSA't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju IMULDOSA't te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitatav algannus on 45 mg IMULDOSA't. Patsientidel, kes kaaluvad rohkem kui 100 kg, võib 45 mg annuse asemel alustada ravi 90 mg annusega.
- Järgmine annus manustatakse 4 nädala pärast, seejärel iga 12 nädala järel. Järgnevad annused on tavaliselt sama suured nagu algannus.

Crohni tõbi

- Ravi ajal manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni kaudu IMULDOSA esimese annuse, mis on ligikaudu 6 mg/kg (intravenoosne infusioon). 8 nädalat pärast algannust manustatakse teile nahaaluse süstena (subkutaanselt) järgmine IMULDOSA annus 90 mg ning seejärel jätkatakse annuste manustamist iga 12 nädala järel.
- Mõnedel patsientidel manustatakse pärast esimest nahaalust süstet IMULDOSA 90 mg annuseid iga 8 nädala järel. Teie arst otsustab, millal peate saama järgmise annuse.

6-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid

Psoriaas

- Arst määrab teile vajaliku annuse, sealhulgas IMULDOSA koguse, mille peate süstima, et saada õige annus. Õige annus sõltub teie kehakaalust annuse manustamise hetkel.
- Kui te kaalute vähem kui 60 kg, puudub IMULDOSA ravimvorm alla 60 kg kaaluvatele lastele, seetõttu tuleks kasutada teisi ustekinumabi sisaldavaid ravimpreparaate.
- Kui te kaalute 60...100 kg, on soovitatav annus 45 mg IMULDOSA't.
- Kui te kaalute rohkem kui 100 kg, on soovitatav annus 90 mg IMULDOSA't.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädala pärast ja seejärel iga 12 nädala tagant.

Lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Crohni tõbi

- Ravi ajal manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni kaudu IMULDOSA esimese annuse, mis on ligikaudu 6 mg/kg (intravenoosne infusioon). 8 nädalat pärast algannust manustatakse teile nahaaluse süstena (subkutaanselt) järgmine IMULDOSA 90 mg annus ning seejärel jätkatakse nahaaluste annuste manustamist iga 12 nädala järel.
- Mõnedel patsientidel manustatakse pärast esimest nahaalust süstet IMULDOSA 90 mg annuseid iga 8 nädala järel. Teie arst otsustab, millal peate saama järgmise annuse.

Kuidas IMULDOSA't manustatakse

- IMULDOSA't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Teie ravi alguses võib IMULDOSA't süstida haigla- või põetuspersonal.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite IMULDOSA't ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse, kuidas IMULDOSA't ise süstida.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid IMULDOSA süstimise kohta.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

Kui te kasutate IMULDOSA't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud IMULDOSA't rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke endaga alati kaasa ravimi välispakend, isegi juhul kui see on tühi.

Kui te unustate IMULDOSA't kasutada

Kui te unustate annuse manustamata, rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate IMULDOSA kasutamise

IMULDOSA kasutamise lõpetamine ei ole ohtlik. Samas võivad ravi katkestamisel sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, mis võivad vajada kohest ravi.

Allergilised reaktsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti või kiirabi poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksiat) esineb IMULDOSA't kasutaval inimestel harva (võib tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st). Nähtude hulka kuuluvad:
 - hingamis- või neelamisraskused;
 - madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või uimasust;
 - näo, huulte, suu või kõri turse.
- Allergilise reaktsiooni sagedaste nähtude hulka kuuluvad nahalööve ja nõgestõbi (need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st).

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saavatel patsientidel teatatud allergilistest kopsureaktsioonidest ja kopsupõletikust. Kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu köha, hingeldus ja palavik, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, võib teie arst otsustada, et te ei tohi enam IMULDOSA't kasutada.

Infektsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Esineb sageli nina- ja kurgupiirkonna infektsioone ja külmetusnähte (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Aeg-ajalt esineb rindkereinfektsioone (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Aeg-ajalt nahaaluskoe põletikku (tselluliit) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Esineb aeg-ajalt vöötohatist (teatud valulik villiline lööve) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

IMULDOSA võib nõrgendada teie vastupanuvõimet infektsioonidele. Mõned infektsioonid võivad muutuda tõsisteks ja nende hulka võivad kuuluda viiruste, seente, bakterite (sh tuberkuloos) või parasiitide poolt põhjustatud infektsioonid, sh infektsioonid, mis tekivad peamiselt nõrgenenud immuunsüsteemiga inimestel (oportunistlikud infektsioonid). Ustekinumabiga ravi saavatel patsientidel on teatatudaju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate IMULDOSA kasutamise ajal infektsiooni nähtude suhtes tähelepanelik olema. Nende hulka kuuluvad:

- palavik, gripitaolised sümptomid, öine higistamine, kehakaalu vähenemine;
- väsimus- või hingeldustunne; köha, mis ei taandu;
- soe, punetav ja valulik nahk või valulik nahalööve koos villidega;
- kõrvetustunne urineerimisel;
- kõhulahtisus;
- nägemishäired või nägemiskadu;
- peavalu, kaelakangestus, valgustundlikkus, iiveldus või segasus.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda infektsiooninähtu. Need võivad olla selliste infektsioonide nähud, nagu rindkereinfektsioonid, nahainfektsioonid, võõtohatis või oportunistlikud infektsioonid, millel võivad olla tõsised tüsistused. Õelge oma arstile, kui teil on mingi infektsioon, mis ei kao või tuleb korduvalt tagasi. Teie arst võib otsustada, et te ei tohi IMULDOSA't kasutada seni, kuni infektsioon on taandunud. Õelge oma arstile, kui teil on lahtisi haavu või lamatisi, sest nendes võib tekkida infektsioon.

Naha koorumine – suurte kehapiindade suurenenud nahapunetus ja naha koorumine võivad olla raskete nahahaiguste erütrodermilise psoriaasi või eksfoliativse dermatiidi sümptomiteks. Kui te märkate mõnda nendest sümptomitest, peate kohe võtma ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st):

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- väsimustunne;
- pearingluse tunne;
- peavalu;
- kihelus (pruuritus);
- selja-, lihas- või liigesevalu;
- kurguvalu;
- punetus ja valu süstekohal;
- ninakõrvalkoobaste infektsioon.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st):

- hammaste infektsioonid;
- tupe pärmseeneinfektsioon;
- depressioon;
- ninakinnisus;
- veritsus, verevalumid, kõvastumine, turse ja kihelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Bell'i paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustulaarne psoriaas);
- naha koorumine;
- akne.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st):

- naha punetus ja naha koorumine suurtelt kehapiindadelt, mis võivad olla sügelevad või valusad (eksfoliativne dermatiit). Sarnased sümptomid tekivad mõnikord ka loomuliku muutusena teatud tüüpi psoriaasi sümptomites (erütrodermiline psoriaas);

- väikeste veresoonte põletik, mis võib põhjustada väikeste punaste või lillade muhkudega nahalöövet, palavikku või liigesevalu (vaskuliit).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- villid nahal, mis võivad olla punased, sügelevad ja valulikud (bulloosne pemfigoid);
- nahaluupus või luupusesarnane sündroom (punased nahapinnast kõrgemad ketendavad alad naha piirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, võimalik et koos liigesevaluga).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMULDOSA't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel võib üksikuid IMULDOSA süstleid hoida ka toatemperatuuril kuni 30°C maksimaalselt ühekordse kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage väliskarbile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja, ning hävitamise kuupäev. Hävitamise kuupäev ei tohi olla hilisem kui karbile trükitud kõlblikkusaeg. Kui süstlit on hoitud toatemperatuuril (kuni 30°C), ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 30-päevase toatemperatuuril hoidmise jooksul või kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.
- Ärge loksutage IMULDOSA süstleid. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub muid silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt allpool lõik 6 „Kuidas IMULDOSA välja näeb ja pakendi sisu”);
- kui te teate või arvate, et ravimit on hoitud äärmuslikel temperatuuridel (nt kogemata külmutatud või kuumutatud);
- kui ravimit on tugevalt loksutatud.

IMULDOSA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstlasse jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMULDOSA sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml lahuses.
- Abiained on L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi.

Kuidas IMULDOSA välja näeb ja pakendi sisu

IMULDOSA on värvitu kuni kergelt kollane selge kuni kergelt opalestseeruv. Lahus on saadaval pakendites, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 1 ml süstel. Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml süstelahuses.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll De Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Poola

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Madalamaad

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

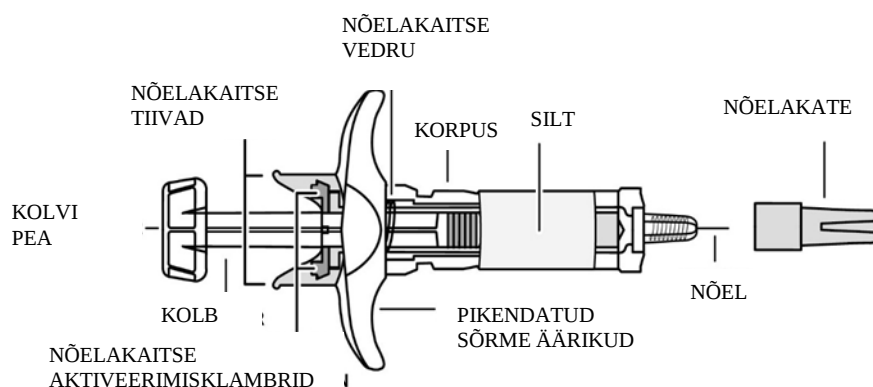
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Manustamisjuhised

Ravikuuri alguses aitab teie tervishoiutöötaja teil esimest süstet teha. Samas võite teie ja teie arst otsustada, et võite IMULDOSA't ise süstida. Sellisel juhul läbite koolituse, kuidas IMULDOSA't süstida. Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

- Ärge segage IMULDOSA't ühegi teise süstelahusega.
- Ärge loksutage IMULDOSA süstleid. Tugev loksutamine võib ravimit kahjustada. Ärge kasutage ravimit, kui seda on tugevalt loksutatud.

Joonis 1 näitab, kuidas süstel välja näeb.



Joonis 1

1. Kontrollige süstlite arvu ja valmistage ette vahendid

Süstli ettevalmistamine kasutamiseks

- Võtke süstel (süstlid) külmkapist välja. Laske süstlil pärast karbist välja võtmist seista ligikaudu pool tundi. Sellega jõuab vedelik süstimiseks sobiva temperatuurini (toatemperatuur). Sel ajal kui lasete süstlil soojeneda toatemperatuurini, ärge eemaldage süstli nõelakattet.
- Hoidke süstlit süstli korpusest nii, et nõelakattega kaetud nõel on suunatud ülespoole.
- Ärge hoidke kinni kolvi peast, kolvist, nõelakaitse tiibadest või nõelakattest.
- Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.
- Ärge eemaldage süstlilt nõelakattet, kuni on juhendatud seda teha.
- Ärge puudutage nõelakaitse aktiveerimisklambreid, et vältida nõela enneaegset katmist nõelakaitsega.

Kontrollige süstlit (süstleid), et teha kindlaks

- kas süstlite arv ja tugevus on õige;
 - kui teie annus on 90 mg, võtate ühe 90 mg IMULDOSA süstli.
- kas tegemist on õige ravimiga;
- kas kõlblikkusaeg ei ole möödas;
- kas süstel ei ole kahjustatud;
- kas lahus süstlis on värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv;
- kas lahus süstlis ei ole värvuselt muutunud ega hägune ega sisalda võõrosakesi;
- kas lahus süstlis ei ole külmunud.

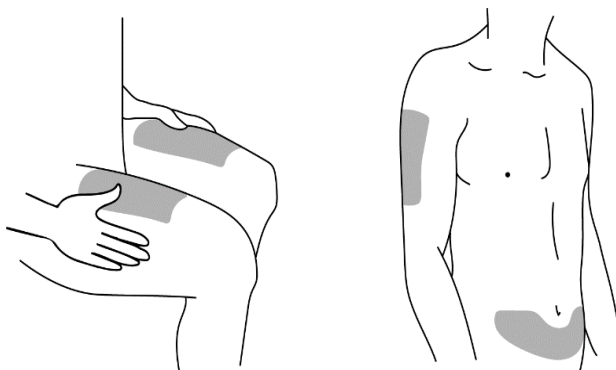
Koguge kõik vajalikud vahendid kokku ja asetage need puhtale pinnale. See hõlmab antiseptilisi lapikesi, vatipalli või marlit ning teravate esemete konteinerit.

2. Valige välja ja valmistage ette süstekoht.

Valige välja süstekoht (vt joonis 2).

- IMULDOSA't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt).
- Headeks süstekohtadeks on reie ülaosa ja kõhupiirkond, mis jääb nabast vähemalt 5 cm kaugusele.
- Võimalusel ärge kasutage nahapiirkondi, kus esineb psoriaasinähte.

- Kui keegi aitab teil süstida, võib ta süstekohaks valida õlavarre.



*Halliga on märgistatud soovitatavad süstekohad

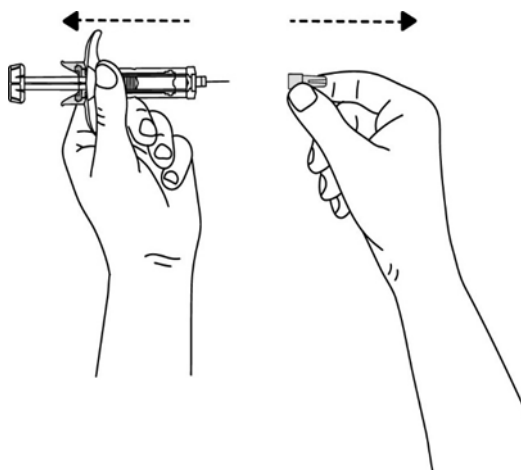
Joonis 2

Valmistage süstekoht ette

- Peske oma käsi väga hoolikalt seebi ja sooja veega.
- Puhastage süstekoht nahal antiseptilise lapikesega.
- **Ärge** puudutage seda piirkonda enne ravimi süstimist.

3. Eemaldage nõelakate (vt joonis 3).

- Nõelakatet **ei** tohi eemaldada enne, kui olete valmis annust süstima.
- Võtke süstel, hoidke süstli korpust ühe käega.
- Tõmmake nõelakate otse ära ja visake see minema. Samal ajal hoiduge kolvi puudutamisest.



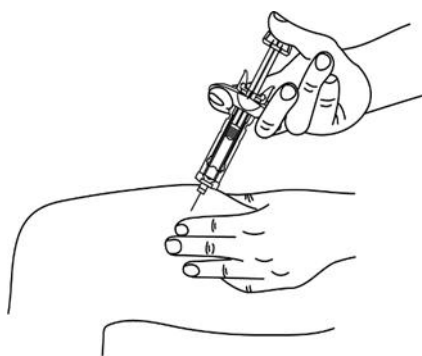
Joonis 3

- Te võite märgata õhumulli süstlis või vedeliku tilka nõela otsas. Need on mõlemad normaalsed ja neid ei ole vaja eemaldada.
- Ärge puudutage nõela ega laske nõelal mingi pinna vastu puutuda.
- Ärge kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud, ilma et nõelakate oleks olnud oma kohal. Kui see juhtub, pöörduge palun oma arsti või apteekri poole.
- Süstige annus kohe pärast nõelakatte eemaldamist.

4. Süstige annus.

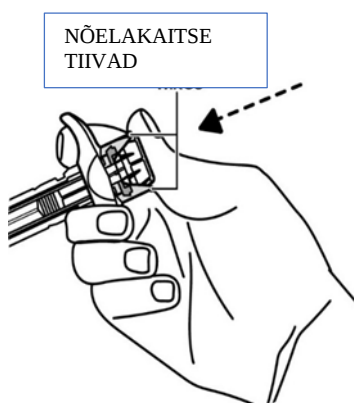
- Hoidke süstlit ühe käega keskmise ja nimetissõrme vahel ning asetage põial kolvi pea otsale; kasutades teist kätt, võtke puhastatud nahapiirkond õrnalt pöidla ja nimetissõrme vahele. Ärge pigistage seda liiga tugevalt.
- Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.

- Ühekordse ja kiire liigutusega suruge nõel läbi naha nii kaugele kui võimalik (vt joonis 4).



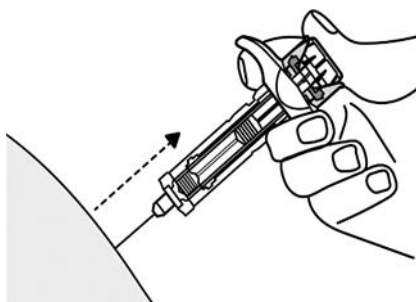
Joonis 4

- Süstige kogu ravim, surudes kolbi alla, kuni kolvi ots on täielikult nõelakaitse tiibade vahel (vt joonis 5).



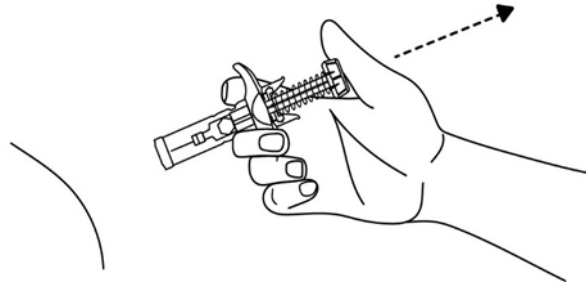
Joonis 5

- Kui kolb on lükatud nii kaugele kui võimalik, jätkake surumist kolvi peale, tõmmake nõel välja ja laske nahast lahti (vt joonis 6).



Joonis 6

- Eemaldage aeglaselt pöial kolvi pealt, et tühi süstel saaks liikuda üles, kuni nõel on täielikult kaetud nõelakaitsega, nagu on näidatud joonisel 7.



Joonis 7

5. Pärast süstet

- Suruge antiseptiline lapike pärast süstimist süstekohale ja hoidke seda seal paari sekundi jooksul.
- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Võite suruda vatipalli või marli süstekohale ja hoida seda seal 10 sekundit.
- Ärge hõõruge nahka süstekohas. Vajaduse korral võite süstekoha katta väikese plaastriga.

6. Hävitamine

- Kasutatud süstlad tuleb panna torkekindlasse mahutisse, nt teravate esemete konteinerisse (vt joonis 8). Enda ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage süstalt korduvalt. Teravad esemed tuleb ära visata vastavalt kohalikele nõuetele.
- Antiseptilised lapikesed ja teised vahendid võib visata olmeprügi hulka.



Joonis 8