

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMULDOSA 130 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 26 ml koncentrato infuziniam tirpalui, kuriame yra 130 mg ustekinumabo (*ustekinumabum*) (5 mg/ml).

Ustekinumabas yra grynai žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas prieš interleukiną (IL)-12/23, pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu, naudojant pelių mielomos ląsteles.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg).

Sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename tūrio vienete yra 11,1 mg polisorbato 80, tai atitinka 10,4 mg 130 mg dozėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Bespalvis arba gelsvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krono liga

IMULDOSA yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia aktyvia Krono liga, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą ar gydymą TNFα antagonistu, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

IMULDOSA koncentratą infuziniam tirpalui reikia vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi Krono ligos diagnozavimo ir gydymo patirties.

IMULDOSA koncentratas infuziniam tirpalui turi būti vartojamas tik kaip indukcijos dozė į veną.

Dozavimas

Krono liga

IMULDOSA gydymas pradedamas vienkartinė doze į veną, apskaičiuota pagal kūno svorį. Infuzinis tirpalas yra paruošiamas iš tokio IMULDOSA 130 mg flakonų skaičiaus, kuris nurodytas 1 lentelėje (ruošimą žr. 6.6 skyrių).

1 lentelė Pradinė IMULDOSA dozė į veną

Paciento kūno svoris dozavimo metu	Rekomenduojama dozė ^a	130 mg IMULDOSA flakonų skaičius
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Apytiksliai 6 mg/kg

Pirmoji poodyinė dozė turi būti vartojama 8-ąją savaitę po dozės į veną vartojimo. Kito dozavimo po oda schema pateikiama IMULDOSA injekcinio tirpalo (flakono) ir injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.2 skyriuje.

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Ustekinumabo tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas gydant Krono ligą jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

IMULDOSA 130 mg vartojamas tik leidžiant į veną. Jis turi būti suvartojamas ne trumpiau kaip per vieną valandą. Vaistinio preparato skiedimo instrukcija prieš vartojimą žr. 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kliniškai reikšminga aktyvi infekcija (pvz., aktyvi tuberkuliozė; žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Ustekinumabas gali didinti infekcijos ir latentinės infekcijos paūmėjimo riziką. Klinikinių tyrimų duomenimis ir poregistracinio stebėjimo tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais duomenimis, ustekinumabą vartojantiems pacientams pasireiškė sunkių bakterijų, grybelių ir virusų sukeltų infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Buvo pranešimų apie ustekinumabu gydytiems pacientams pasireiškusias oportunistines infekcijas, įskaitant tuberkuliozės reaktyvaciją, kitas oportunistines bakterines infekcijas (įskaitant atipinę mikobakterinę infekciją, listerijų sukeltą meningitą, legionelių sukeltą pneumoniją ir nokardiazę), oportunistines grybelines infekcijas, oportunistines virusines infekcijas (įskaitant herpes simplex 2 tipo viruso sukeltą encefalitą) ir parazitines infekcijas (įskaitant akių toksoplazmozę).

Jeigu IMULDOSA nusprendžiama vartoti pacientams, kurie serga lėtine infekcija arba anksčiau kartojo infekcijas, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą IMULDOSA, reikia nustatyti, ar pacientas neužsikrėtęs tuberkulioze.

Pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, IMULDOSA vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą IMULDOSA, reikia pradėti latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymą. Prieš

pradedant gydymą IMULDOSA, reikia gydyti nuo tuberkuliozės ir tuos pacientus, kuriems anksčiau diagnozuota latentinė ar aktyvi tuberkuliozė, jeigu neįmanoma nustatyti, ar jiems buvo taikytas tinkamas gydymo kursas. Reikia atidžiai stebėti, ar IMULDOSA vartojančiam pacientui gydymo metu ir baigus gydymą neatsiranda aktyvios tuberkuliozės požymių ar simptomų.

Pacientams reikia nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu atsiranda infekcijai būdingų požymių ar simptomų. Pacientus, kuriems pasireiškia sunki infekcija, reikia atidžiai stebėti ir IMULDOSA neskirti tol, kol infekcija išnyksta.

Piktybiniai navikai

Imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai (pvz., ustekinumabas) gali didinti piktybinių navikų riziką. Klinikinių tyrimų duomenimis ir poregistracinio stebėjimo tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais duomenimis, kai kuriems ustekinumabą vartojantiems pacientams atsirado piktybinių odos ir ne odos navikų (žr. 4.8 skyrių). Psoriaze sergantiems pacientams, kuriems ši liga buvo gydoma kitais biologiniais vaistiniais preparatais, piktybinių navikų atsiradimo rizika gali būti didesnė.

Tyrimų su pacientais, kuriems anksčiau diagnozuota piktybinių navikų, ar tyrimų, kurių metu būtų tęsiamas gydymas pacientams, kuriems vartojant ustekinumabą diagnozuotas piktybinis navikas, neatlikta. Taigi, jeigu nusprendžiama tokiems pacientams vartoti IMULDOSA, gydyti reikia atsargiai.

Reikia stebėti visus pacientus, ypač tuos, kurie yra vyresni kaip 60 metų, pacientus, kuriems buvo taikytas ilgalaikis gydymas imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, arba tuos, kuriems buvo taikytas PUVA gydymas, ar nepasireiškia odos vėžys (žr. 4.8 skyrių).

Sisteminės ir kvėpavimo takų padidėjusio jautrumo reakcijos

Sisteminės

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios kai kuriais atvejais pasireiškė praėjus kelioms dienoms po gydymo. Pasireiškė anafilaksija ir angioneurozinė edema. Jeigu pasireiškia anafilaksinė ar kitokia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, reikia pradėti atitinkamą gydymą ir nutraukti IMULDOSA vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtos su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Poregistraciniu laikotarpiu buvo pranešimų apie sunkias su infuzija susijusias reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas į infuziją. Jeigu pastebima sunki ar gyvybei pavojinga reakcija, reikia pradėti tinkamą gydymą ir nutraukti ustekinumabo vartojimą.

Kvėpavimo takų

Buvo pranešimų apie alerginio alveolito, eozinofilinio plaučių uždegimo ir neinfekcinės organizuojančios pneumonijos atvejus, pasireiškusius vartojant ustekinumabą poregistraciniu laikotarpiu. Pavartojus nuo vienos iki trijų dozių pasireiškė tokie klinikiniai simptomai, kaip kosulys, dusulys ir intersticiniai infiltratai. Sunkiais atvejais pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas ir prirėkė ilgos hospitalizacijos. Apie pagerėjimą buvo pranešta nutraukus ustekinumabo vartojimą ir taip pat kai kuriais atvejais pavartojus kortikosteroidų. Jei infekcija atmetama ir patvirtinama diagnozė, reikia nutraukti ustekinumabo vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Pacientams, sergantiems psoriaze ir vartojusiems ustekinumabą, poregistracinio stebėjimo tyrimo metu buvo stebėti širdies ir kraujagyslių reiškiniai, įskaitant miokardo infarktą ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimą. Gydymo ustekinumabu metu reikia reguliariai įvertinti širdies ir kraujagyslių ligos rizikos veiksnius.

Vakcinacija

Gyvų virusinių ar gyvų bakterinių vakcinų (pvz., *Calmette* ir *Guérin* bakterijų [BCG]) kartu su IMULDOSA rekomenduojama nevartoti. Specialių tyrimų su pacientais, kurie neseniai paskiepyti gyvomis virusinėmis ar gyvomis bakterinėmis vakcinomis, neatlikta. Duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą per skiepus gyvomis vakcinomis pacientams, kurie yra gydomi ustekinumabu, nėra. Prieš

skiepijant gyvomis virusinėmis ar gyvomis bakterinėmis vakcinomis, gydymą IMULDOSA reikia pertraukti bent 15 savaičių po paskutinės dozės pavartojimo ir atnaujinti ne anksčiau, kaip praėjus 2 savaitėms po vakcinacijos. Vaistinių preparatų skiriantis gydytojas turi susipažinti su papildoma informacija atitinkamos vakcinos preparato charakteristikų santraukoje bei su imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų vartojimo po vakcinacijos rekomendacijomis.

Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustenikumabu, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol usteikinumabo kiekis kūdikio kraujo serume sumažės iki neaptinkamos ribos (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Gyvos vakcinos vartojimas anksčiau gali būti apsvarstytas, jei kūdikiui yra aiški klinikinė skiepų nauda ir usteikinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

IMULDOSA vartojančius pacientus galima skiepyti inaktyvuotomis ar negyvomis vakcinomis.

Ilgalaikis gydymas usteikinumabu neslopina humoralinio imuninio atsako į pneumokokinę polisacharidinę ar stabligės vakcinas (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimas kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais

Žvynelinės tyrimų metu usteikinumabo vartojimo kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant biologinius vaistinius preparatus ar fototerapiją, saugumas ir veiksmingumas nebuvo įvertinti. Psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, MTX vartojimas kartu neturėjo įtakos usteikinumabo saugumui ar veiksmingumui. Krono ligos tyrimų duomenimis, imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų arba kortikosteroidų vartojimas kartu neturėjo įtakos usteikinumabo saugumui ar veiksmingumui. Jeigu nusprendžiama IMULDOSA vartoti kartu su kitais imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais arba pradėti vartoti vietoj kitokių imuninę sistemą slopinančių biologinių vaistinių preparatų, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Imunoterapija

Usteikinumabo tyrimų su pacientais, kuriems buvo taikoma alergijos imunoterapija, neatlikta. Ar usteikinumabas gali turėti poveikį alergijos imunoterapijai, nežinoma.

Sunkios odos būklės

Žvyneline sergantiems pacientams buvo pranešimų apie eksfoliacinį dermatitą po gydymo usteikinumabu (žr. 4.8 skyrių). Plokšteline žvyneline sergantiems pacientams gali išsivystyti eritroderminė žvynelinė su simptomais, kurie kliniškai gali būti neatskiriami nuo eksfoliacinio dermatito, kaip ligos natūralios eigos dalies. Kaip dalis žvyneline sergančio paciento stebėsenos, gydytojai turi būti budrūs dėl eritroderminės žvynelinės ar eksfoliacinio dermatito simptomų. Jeigu pasireiškia tokie simptomai, reikia pradėti atitinkamą gydymą. Jeigu įtariama reakcija į vaistinių preparatų, IMULDOSA vartojimą reikia nutraukti.

Su vilklige susijusios būklės

Buvo pranešimų apie usteikinumabu gydytiems pacientams pasireiškusias su vilklige susijusias būkles, įskaitant odos raudonąją vilkligę ir į vilkligę panašų sindromą. Jeigu pasireiškia pažeidimų, ypač saulės veikiamose vietose arba kartu su artralgija, pacientas turi nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jeigu patvirtinamos su vilklige susijusių būklių diagnozės, gydymą usteikinumabu reikia nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Veiksmingumo ar saugumo skirtumų klinikinių tyrimų metu patvirtintoms indikacijoms usteikinumabą vartojantiems 65 metų ir vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais, nenustatyta, vis dėlto 65 metų ir vyresnių pacientų atvejų skaičiaus nepakanka, kad būtų galima nustatyti, ar jų organizmo atsakas skyrėsi nuo jaunesnių pacientų. Senyviems pacientams paprastai dažniau pasireiškia infekcijos, taigi senyvus pacientus reikia gydyti atsargiai.

Sudėtyje yra natrio

IMULDOSA dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau IMULDOSA skiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Į tai reikia atkreipti dėmesį pacietams, kuriems yra kontroliuojamas natrio kiekis maiste (žr. 6.6 skyrių).

Sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename IMULDOSA tūrio vienetu yra 11,1 mg polisorbato 80, tai atitinka 14 mg 130 mg dozėje. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gyvų vakcinų vartoti kartu su IMULDOSA negalima.

Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustenikumabu, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume sumažės iki neaptinkamos ribos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius). Gyvos vakcinos vartojimas anksčiau gali būti apsvarstytas, jei kūdikiui yra aiški klinikinė skiepų nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

Sąveikos tyrimų su žmonėmis neatlikta. 3 fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizėse buvo tirta žvyneline sergančių pacientų dažniausiai kartu vartotų vaistinių preparatų (įskaitant paracetamolį, ibuprofeną, acetilsalicilo rūgštį, metforminą, atorvastatiną, levotiroksiną) įtaka ustekinumabo farmakokinetikai. Duomenų, kurie rodytų sąveiką su šiais kartu vartojamais vaistiniais preparatais, negauta. Ši analizė pagrįsta ne mažiau kaip 100 pacientų (> 5 % tirtos populiacijos), kurie ne trumpiau kaip 90 % tyrimo laikotarpio kartu vartojo šių kitų vaistinių preparatų, duomenimis. Ustekinumabo farmakokinetikos pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, Krono liga ar kurie anksčiau vartojo anti-*TNFα* vaistinių preparatų, neveikė kartu vartojami MTX, NVNU, 6-merkaptopurinas, azatioprinas ir geriamieji kortikosteroidai.

In vitro tyrimo duomenys nerodo, kad pacientams, kartu vartojantiems CYP450 substratus, reikėtų keisti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Žvynelinės tyrimų metu ustekinumabo vartojimo kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant biologinius vaistinius preparatus ar fototerapiją, saugumas ir veiksmingumas nebuvo įvertinti. Psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, MTX vartojimas kartu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ir veiksmingumui. Krono ligos tyrimų duomenimis, imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų arba kortikosteroidų vartojimas kartu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ar veiksmingumui (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir mažiausiai 15 savaičių baigus gydymą.

Nėštumas

Perspektyviai surinkti duomenys iš nedidelio skaičiaus po ustekinumabo ekspozicijos nustatytų nėštumo atvejų su žinomomis išeitimis, įskaitant daugiau kaip 450 nėštumo atvejų su vaistinio preparato ekspozicija pirmojo nėštumo trimestro metu, nerodo padidėjusios reikšmingų įgimtų formavimosi ydų rizikos naujagimiui.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Tačiau turima klinikinė patirtis yra ribota. Dėl saugumo IMULDOSA nėštumo metu geriau nevartoti.

Ustekinumabas pereina placentos barjerą ir buvo aptiktas nėštumo metu ustekinumabo vartojusių moterų kūdikių kraujo serume. Klinikinis šio reiškinio poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams, kurie *in utero* buvo veikiami ustekinumabu, gimus gali būti didesnė infekcijų rizika. Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustekinumabu, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume sumažės iki neaptinkamos ribos (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Gyvos vakcinos vartojimas anksčiau gali būti apsvarstytas, jei kūdikiui yra aiški klinikinė skiepų nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

Žindymas

Riboti duomenys, paskelbti mokslinėje literatūroje, rodo, kad labai maži ustekinumabo kiekiai prasiskverbia į motinos pieną. Ar nuryto ustekinumabo absorbuojama į sisteminę kraujotaką, nežinoma. Ustekinumabas gali sukelti nepageidaujamų reakcijų žindančiam kūdikiui, dėl to, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo IMULDOSA naudą motinai, reikia nuspręsti, ar gydymo metu ir 15 savaičių po gydymo nežindyti kūdikio, ar nutraukti gydymą IMULDOSA.

Vaisingumas

Ustekinumabo poveikis žmogaus vaisingumui nebuvo nustatytas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IMULDOSA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusiųjų žvynelinės, psoriazinio artrito, Krono ligos klinikinių tyrimų kontroliuojamosios fazės metu vartojant ustekinumabą, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (> 5 %) buvo nazofaringitas ir galvos skausmas. Sutrikimai dažniausiai buvo laikomi nesunkiais ir dėl jų pasireiškimo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukti neprireikė. Sunkiausia nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta vartojant ustekinumabą, yra sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.4 skyrių). Bendras saugumo profilis buvo panašus pacientams, sergantiems žvyneline, psoriaziniu artritu, Krono liga.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikti saugumo duomenys, susiję su ustekinumabo ekspozicija suaugusiesiems 14-os 2 ir 3 fazės tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 6 709 pacientai (4 135, sergantys žvyneline ir (arba) psoriaziniu artritu ir 1 749, sergantys Krono liga). Jie apima ne trumpesnę kaip 6 mėnesių ar 1 metų ustekinumabo ekspoziciją kontroliuojamuoju ir nekontroliuojamuoju klinikinių tyrimų laikotarpiu (atitinkamai 4 577 ir 3 253 pacientai, sergantys žvyneline, psoriaziniu artritu ar Krono liga) ar ne trumpesnę kaip 4 arba 5 metų ekspoziciją (atitinkamai 1 482 ir 838 pacientai, sergantys žvyneline).

2 lentelėje pateiktas suaugusiųjų žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų, o taip pat nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką, sąrašas. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasės	Dažnis. Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas. Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, sinusitas. Nedažnas. Celiulitas, dantų infekcijos, juostinė pūslelinė, apatinių kvėpavimo takų infekcija, virusų sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcija, vulvovaginalinė grybelinė infekcija.
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas. Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant išbėrimą, dilgėlinę). Retas. Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją, angioneurozinę edemą).
Psichikos sutrikimai	Nedažnas. Depresija.
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas. Galvos svaigimas, galvos skausmas. Nedažnas. Veido paralyžius.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas. Burnos ir ryklės skausmas. Nedažnas. Nosies užgulimas. Retas. Alerginis alveolitas, eozinofilinis plaučių uždegimas. Labai retas. Organizuojanti pneumonija.*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas. Viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas. Niežulys. Nedažnas. Pustulinė žvynelinė, odos eksfoliacija, aknė. Retas. Eksfoliacinis dermatitas, alerginis vaskulitas. Labai retas. Pūslinis pemfigoidas, odos raudonoji vilkligė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas. Nugaros skausmas, raumenų skausmas, artralgija. Labai retas. Į vilkligę panašus sindromas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas. Nuovargis, paraudimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje. Nedažnas. Reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, hematomą, sukietėjimą, patinimą ir niežulį), astenija.

* Žr. 4.4 skyriuje „Sisteminės ir kvėpavimo takų padidėjusio jautrumo reakcijos“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo žvyneline, psoriazinio artritu ir Krono liga sergantys pacientai, duomenimis, infekcijos ar sunkios infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, ir pacientų, kurie vartojo placebo, grupėse buvo panašus. Placebu kontroliuojamosios šių klinikinių tyrimų fazės duomenimis, infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 1,36 atvejo per paciento stebėjimo metus ir 1,34 atvejo placebo vartojusių pacientų grupėje. Sunkių infekcijų dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,03 atvejo per paciento stebėjimo metus (30 sunkios infekcijos atvejų per 930 paciento stebėjimo metų) ir 0,03 atvejo placebo vartojusių pacientų grupėje (15 sunkios infekcijos atvejų per 434 paciento stebėjimo metus) (žr. 4.4 skyrių).

Kontroliuojamosios ir nekontroliuojamosios klinikinių žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos tyrimų fazių metu gautais duomenimis, kurie susiję su 11 581 paciento metų trukmės ekspozicija 6 709 pacientams, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 1,0 metai (1,1 metai psoriazinės ligos

tyrimuose ir 0,6 metų Krono ligos tyrimuose). Infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,91 atvejo per paciento stebėjimo metus, sunkios infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,02 atvejo per paciento metus (199 sunkių infekcijų atvejai per 11 581 paciento stebėjimo metus). Pasireiškė tokių sunkių infekcijų, pavyzdžiui, pneumonija, išangės abscesas, celiulitas, divertikulitas, gastroenteritas ir virusinė infekcija.

Klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems buvo diagnozuota latentinė tuberkuliozė ir kurie kartu buvo gydyti izoniazidu, tuberkuliozė nepasireiškė.

Piktybiniai navikai

Žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos klinikinių tyrimų placebo kontroliuojamosios fazės metu piktybinių navikų, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,11 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (1 pacientui per 929 paciento stebėjimo metus), palyginti su 0,23 atvejo placebo vartojusių pacientų grupėje (1 pacientui per 434 paciento stebėjimo metus). Kitokio nei melanoma odos vėžio dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,43 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (4 pacientams per 929 paciento stebėjimo metus), palyginti su 0,46 atvejo placebo vartojusių pacientų grupėje (2 pacientams per 433 paciento stebėjimo metus).

Žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos klinikinių tyrimų kontroliuojamosios ir nekontroliuojamosios fazių duomenimis, kurie susiję su 11 561 paciento metų trukmės ekspozicija 6 709 pacientams, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 1,0 metai (1,1 metai psoriazinės ligos tyrimuose ir 0,6 metų Krono ligos tyrimuose). Piktybiniai navikai, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, buvo nustatyti 62 pacientams per 11 561 paciento stebėjimo metus (0,54 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų dažnumas ustekinumabu gydytiems pacientams). Piktybinių navikų dažnumas, praneštas ustekinumabu gydytų pacientų grupėje, buvo panašus į tą, kuris yra tikėtinas bendroje populiacijoje (standartizuotas dažnių santykis - 0,93 [95 % pasikliautinis intervalas: 0,71, 1,20], koreguota pagal amžių, lytį ir rasę). Dažniausiai stebėti piktybiniai navikai, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, buvo prostatos vėžys, kolorektalinis vėžys, melanoma ir krūties vėžys. Kitokio nei melanoma odos vėžio dažnumas ustekinumabu gydytų pacientų grupėje buvo 0,49 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (56 pacientams per 11 545 paciento stebėjimo metus). Pacientų, kuriems buvo diagnozuotas bazalinių ląstelių odos vėžys, santykis su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas plokščialąstelinis odos vėžys (3:1), yra panašus į santykį, kurio tikimasi bendroje populiacijoje (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos ir reakcijos į infuziją

Krono ligos indukcinio į veną vartojamo gydymo tyrimuose nebuvo pranešta apie anafilaksinius įvykius ar kitas sunkias su infuzija susijusias reakcijas, pavartojus vienkartinę dozę į veną. Šiuose tyrimuose 2,2 % iš 785 placebo gydytų pacientų ir 1,9 % iš 790 rekomenduojama ustekinumabo doze gydytų pacientų pranešė apie nepageidaujamus įvykius, pasireiškusių infuzijos metu ar per vieną valandą po infuzijos. Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie sunkias su infuzija susijusias reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas į infuziją (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

6 metų ir vyresni vaikai, sergantys plokšteline žvyneline

Ustekinumabo saugumas buvo tirtas dviejų 3 fazės tyrimų su vaikais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze, metu. Pirmajame tyrime dalyvavo 110 pacientų nuo 12 iki 17 metų amžiaus, kurie buvo gydyti iki 60 savaičių, o antrajame tyrime dalyvavo 44 pacientai nuo 6 iki 11 metų amžiaus, kurie buvo gydyti iki 56 savaičių. Apskritai, nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta šių dviejų tyrimų metu kartu su saugumo duomenimis iki 1 metų, buvo panašūs į ankstesniuose tyrimuose pasireiškusių reiškinį suaugusiesiems, sergantiems plokšteline žvyneline.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas **naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu vartojant iki 6 mg/kg vienkartinės dozės į veną, dozę ribojančio toksinio poveikio nepasireiškė. Perdozavimo atveju rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC05.

IMULDOSA yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Ustekinumabas yra grynai žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, kuris pasižymi specifiškumu bendram žmogaus citokinų interleukino (IL)-12 ir IL-23 baltymo p40 subvienetui. Ustekinumabas slopina IL-12 ir IL-23 biologinį aktyvumą žmogaus organizme ir trukdo p40 prisijungti prie IL-12Rβ1 receptoriaus baltymo ant imuninių ląstelių paviršiaus. Ustekinumabas negali prisijungti prie IL-12 ar IL-23, kurie jau yra prisijungę prie ląstelių paviršiaus IL-12Rβ1 receptorių. Dėl to yra tik maža tikimybė, kad ustekinumabas skatintų komplemento ar antikūnų sukeltą citotoksinį poveikį ląstelėms, turinčioms IL-12 ir (arba) IL-23 receptorių. IL-12 ir IL-23 yra heterodimeriniai citokinai, kuriuos išskiria aktyvuotos antigeną pateikiančios ląstelės, pavyzdžiui, makrofagai ir dendritinės ląstelės, ir abu citokinai dalyvauja imuninėje funkcijoje (IL-12 stimuliuoja natūraliųjų kilių (NK) ląsteles ir skatina CD4+ T ląsteles diferencijuotis į 1 (Th1) fenotipo T helperius, IL-23 sužadina 17 (Th17) fenotipo T helperių mechanizmą), o nenormali IL 12 ir IL 23 reguliacija yra susijusi su imuniteto ligomis, pavyzdžiui: žvyneline, psoriazinio artritu ir Krono liga.

Ustekinumabas, prisijungdamas prie bendro IL-12 ir IL-23 p40 subvieneto, gali sukelti klinikinį poveikį žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos atvejais, nutraukdamas Th1 ir Th17 citokinų poveikio mechanizmus, kurie yra pagrindiniai šių ligų patologijoje.

Krono liga sergantiems pacientams gydymas ustekinumabu iššaukė uždegiminių žymenų, įskaitant C reaktyvųjį baltymą (CRB) ir kalprotektino išmatose kiekį, sumažėjimą indukcijos fazės metu, kuris buvo išlaikytas palaikomosios fazės metu. CRB buvo vertinamas tyrimo pratęsimo metu ir palaikomojo periodo metu pastebėtas sumažėjimas bendrai išliko iki 252 savaitės imtinai.

Imunizacija

Žvynelinės tyrimo Nr. 2 (PHOENIX 2) ilgalaikio pratęsimo metu ne trumpiau kaip 3,5 metų ustekinumabu gydytiems suaugusiems pacientams išsivystė antikūnų atsakas į abi pneumokokinę polisacharidinę ir stabligės vakciną, kuris buvo panašus į išsivysčiusį kontrolinės grupės pacientams, kuriems sisteminis žvynelinės gydymas netaikytas. Panašiai daliai suaugusių pacientų atsirado apsauginiai antikūnai prieš pneumokoką ir stabligę kiečiai, ir antikūnų titrai tarp ustekinumabu gydytų bei kontrolinės grupės pacientų buvo panašūs.

Klinikinis veiksmingumas

Krono liga

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti trijų daugelyje centrų atliktų, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki aktyvi Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas [KLAİ] įvertintas 220 ar daugiau balų, bet ne daugiau kaip 450 balų imtinai), metu. Klinikinio vystymo programa buvo sudaryta iš dviejų 8 savaitių indukcinio gydymo į veną tyrimų (UNITI-1 ir

UNITI-2), po kurių sekė 44 savaičių palaikomojo gydymo leidžiant vaistinį preparatą po oda atsitiktinio nutraukimo tyrimas (IM-UNITI) (iš viso 52 gydymo savaitės).

Indukcinio gydymo tyrimuose dalyvavo 1 409 pacientai (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Abiejų indukcinio gydymo tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas (apibūdinamas KLAI įvertio sumažėjimu 100 ar daugiau balų), dalis 6-ąją savaitę. Veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami per abiejų tyrimų 8-ąją savaitę. Buvo leidžiama kartu vartoti geriamuosius kortikosteroidus, imunomodulatorius, aminosalicilatus bei antibiotikus ir 75 % pacientų toliau vartojo bent vieną iš šių vaistinių preparatų. Remiantis abiejų tyrimų duomenimis, pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta 0 savaitę suleisti į veną vienkartinę dozę arba rekomenduojamą maždaug 6 mg/kg apskaičiuotąją dozę (4.2 skyriuje 1 lentelė), arba pastovią 130 mg ustekinumabo dozę, arba placebo.

UNITI-1 dalyvavusiems pacientams ankstesnis gydymas TNFα antagonistais buvo neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleravo. Maždaug 48 % pacientų ankstesnis gydymas vienu TNFα antagonistu buvo neveiksmingas, o 52 % pacientų neveiksmingas buvo ankstesnis gydymas 2 ar 3 TNFα antagonistais. Remiantis šio tyrimo duomenimis, 29,1 % pacientų pradinis atsakas buvo nepakankamas (pradinis atsako nebuvimas), 69,4 % pacientų atsakas pasireiškė, bet išnyko (antrinis atsako nebuvimas), ir 36,4 % pacientų gydymo TNFα antagonistais netoleravo.

UNITI-2 dalyvavusiems pacientams bent vienas įprasto gydymo būdas, įskaitant gydymą kortikosteroidais ar imunomodulatoriais, buvo neveiksmingas ir jie arba buvo negydyti TNFα antagonistais (68,6 %), arba anksčiau buvo jais gydyti, bet gydymas TNFα antagonistais buvo neveiksmingas (31,4 %).

Remiantis ir UNITI-1, ir UNITI-2 duomenimis, reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų gydymo ustekinumabu grupėje pasireiškė klinikinis atsakas ir remisija, palyginti su placebo grupe (8 lentelė). Klinikinis atsakas ir remisija ustekinumabu gydytiems pacientams buvo reikšmingi jau nuo 3-čios savaitės ir toliau gerėjo 8-ąją savaitę. Remiantis šių indukcinio gydymo tyrimų duomenimis, didesnis ir stabilesnis veiksmingumas buvo stebėtas apskaičiuotosios dozės grupėje, palyginti su 130 mg dozės grupe, todėl apskaičiuotąją dozę rekomenduojama skirti kaip indukcijos dozę į veną.

3 lentelė: Klinikinio atsako indukcija ir remisija tyrimų UNITI-1 ir UNITI-2 metu

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebas N = 247	Rekomenduojama ustekinumabo dozė N = 249	Placebas N = 209	Rekomenduojama ustekinumabo dozė N = 209
Klinikinė remisija, 8 savaitė	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinikinis atsakas (100 balų), 6 savaitė	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinikinis atsakas (100 balų), 8 savaitė	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 balų atsakas, 3 savaitė	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 balų atsakas, 6 savaitė	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinikinė remisija apibrėžiama kaip KLAI balas < 150; klinikinis atsakas yra apibrėžiamas kaip KLAI sumažėjimas bent 100 balų arba buvimas klinikinėje remisijoje

70 balų atsakas yra apibrėžiamas kaip KLAI balų sumažėjimas bent 70 balų

* Anti-TNFα gydymo nesėkmės

** Įprasto gydymo nesėkmės

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Palaikomojo gydymo tyrimo (IM-UNITI) metu buvo stebėti 388 pacientai, kuriems 8 savaitę pasireiškė 100 balų klinikinis atsakas į indukciją ustekinumabu UNITI-1 ir UNITI-2 tyrimų metu. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirtas palaikomasis gydymas, 44 savaites leidžiant vaistinį preparatą po oda pagal vieną iš planų: arba po 90 mg ustekinumabo kas 8 savaites, arba po 90 mg ustekinumabo kas

12 savaitių, arba placebo (rekomenduojamą dozavimą palaikomajam gydymui žr. IMULDOSA injekcinio tirpalo (flakono) ir injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte PCS 4.2 skyriuje).

Reikšmingai didesnei daliai pacientų gydymo ustekinumabu grupėje 44-ąją savaitę buvo palaikoma klinikinė remisija ir atsakas, palyginti su placebo grupe (žr. 4 lentelę).

4 lentelė: Klinikinio atsako ir remisijos palaikymas IM-UNITI tyrimo metu (44-oji savaitė; 52 savaitės nuo gydymo indukcijos doze pradžios)

	Placebas* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabo kas 8 savaites N = 128 [†]	90 mg ustekinumabo kas 12 savaitių N = 129 [†]
Klinikinė remisija	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinikinis atsakas	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinikinė remisija be kortikosteroidų	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinikinė remisija pacientams:			
kurie buvo remisijoje palaikomojo gydymo pradžioje	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kurie buvo įtraukti iš tyrimo CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kurie nebuvo gydyti anti-TNFα	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kurie buvo įtraukti iš tyrimo CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinikinė remisija apibrėžiama kaip KLAI balas < 150; klinikinis atsakas yra apibrėžiamas kaip KLAI sumažėjimas bent 100 balų arba buvimas klinikinėje remisijoje

* Placebo grupė buvo sudaryta iš pacientų, kuriems buvo atsakas ustekinumabui ir buvo atsitiktinai paskirti gauti placebo palaikomojo gydymo pradžioje.

[†] Pacientai, kurių klinikinis atsakas į ustekinumabą pradedant palaikomąjį gydymą buvo įvertintas 100 balų.

[‡] Pacientai, kuriems įprastas gydymas, bet ne gydymas TNFα antagonistu, buvo neveiksmingas.

[§] Pacientai, kurie nereagavo į gydymą arba netoleravo gydymo TNFα antagonistu.

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalusis reikšmingumas (p < 0,05)

Remiantis IM-UNITI tyrimo duomenimis, 29 iš 129 pacientų atsakas į ustekinumabą nebuvo palaikomas, leidžiant vaistinį preparatą kas 12 savaitių, ir jiems buvo leista pakeisti dozę, kad galėtų vartoti ustekinumabą kas 8 savaites. Atsako išnykimas apibūdinamas Krono ligos aktyvumo indeksu (KLAI) 220 ar daugiau balų ir KLAI padidėjimu, palyginti su pradiniu, 100 ar daugiau balų. Iš jų, 41,4 % pacientų buvo pasiekta klinikinė remisija praėjus 16 savaitių po dozės pakeitimo.

Pacientai, kuriems nebuvo klinikinio atsako į indukciją ustekinumabu UNITI-1 ir UNITI-2 indukcijos tyrimų 8-ąją savaitę (476 pacientai), perėjo į palaikomojo gydymo tyrimo neatsitiktinių imčių dalį (IM-UNITI) ir tuo laikotarpiu buvo gydyti 90 mg ustekinumabo injekcijomis po oda. Po aštuonių savaitių 50,5 % šių pacientų buvo pasiektas klinikinis atsakas ir jiems toliau buvo leistos palaikomosios dozės kas 8 savaites. Daugumai pacientų, kuriems ir toliau buvo leistos palaikomosios dozės, buvo palaikomas atsakas (68,1 %) ir pasiekta remisija (50,2 %) 44-ąją savaitę (panašiai daliai, kaip ir pradinis atsakas į indukciją ustekinumabu).

Penkiasdešimt vienas iš 131 paciento, kuriems pasireiškė atsakas į indukciją ustekinumabu ir kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į placebo grupę pradedant palaikomojo gydymo tyrimą, atsakas vėliau išnyko ir jiems buvo paskirtos 90 mg ustekinumabo injekcijos po oda kas 8 savaites. Dauguma pacientų, kuriems išnyko atsakas ir buvo atnaujintas ustekinumabo vartojimas, tai padarė per 24 savaites po indukcinės infuzijos. Iš šių 51 paciento, 70,6 % pacientui buvo pasiektas klinikinis atsakas ir 39,2 % klinikinė remisija praėjus 16 savaitių po pirmosios ustekinumabo dozės suleidimo po oda.

Pacientai, kurie baigė *IM-UNITI* tyrimą 44 savaitę, buvo tinkami tęsti gydymą tyrimo pratęsimo metu. Tarp 567 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą ir gydomi ustekinumabu, klinikinė remisija ir atsakas bendrai išliko iki 252 savaitės imtinai ir tiems pacientams, kuriems gydymas TNF buvo neveiksmingas, ir tiems pacientams, kuriems įprastas gydymas buvo neveiksmingas.

Šio tyrimo pratęsimo metu, kai gydymo trukmė buvo iki 5 metų, pacientams, sergantiems Krono liga, jokių naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Endoskopija

Buvo atliktas papildomas tyrimas, kuriuo buvo įvertinti endoskopijos būdu gauti 252 pacientų, kurių pradinis endoskopinis ligos aktyvumas buvo tinkamas, gleivinės vaizdai. Svarbiausioji vertinama baigtis buvo supaprastinto endoskopuojant diagnozuotos Krono ligos sunkumo balo (angl., *the Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease [SES-CD]*), bendras opų skaičiaus ir dydžio 5 klubinės ir gaubtinės žarnos segmentuose rodmuo, opų pažeistos gleivinės paviršiaus dalis, bet kokių kitų pažeidimų ir susiaurėjimų ar apribojimų paveiktos gleivinės paviršiaus dalis ir šių pažeidimų pobūdis, palyginti su pradiniais duomenimis. *SES-CD* balo pokytis 8-ąją savaitę po vienkartinės indukcijos dozės suleidimo į veną buvo didesnis ustekinumabo grupėje ($n = 155$, vidutinis pokytis = -2,8), palyginti su placebo grupe ($n = 97$, vidutinis pokytis = -0,7, $p = 0,012$).

Fistulių atsakas

Remiantis pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo susiformavusių nutekėjimo fistulių, pogrupio (8,8 %; $n = 26$) duomenimis, 12 iš 15 (80 %) ustekinumabu gydytų pacientų buvo pasiektas fistulių atsakas per 44 savaites (apibūdinamas 50 % ar didesniu sumažėjimu, palyginti su pradiniu nutekėjimo fistulių skaičiumi indukcijos tyrimo duomenimis), palyginti su 5 iš 11 (45,5 %), vartojusių placebo.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta pagal uždegiminės žarnyno ligos klausimyną (*IBDQ*) ir *SF-36* klausimynus. Remiantis 8-osios savaitės duomenimis, ustekinumabą vartojusiems pacientams buvo stebėtas statistiškai reikšmingai didesnis ir kliniškai reikšmingas *IBDQ* bendrojo balo ir *SF-36* bendrojo psichikos būklės įvertinimo balo pagerėjimas ir *UNITI-1*, ir *UNITI-2* tyrimuose bei *SF-36* fizinės būklės įvertinimo balo pagerėjimas *UNITI-2* tyrime, palyginti su placebo. *IM-UNITI* tyrimo metu toks pagerėjimas paprastai buvo geriau palaikomas 44 savaites gydant ustekinumabu, palyginti su placebo vartojimu. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas bendrai išliko gydymo pratęsimo metu iki 252 savaitės imtinai.

Imunogeninis poveikis

Antikūnai prieš ustekinumabą gali išsivystyti gydymo ustekinumabu metu. Dauguma jų yra neutralizuojantys. Antikūnų prieš ustekinumabą susiformavimas yra susijęs su padidėjusiu ustekinumabo klirensu pacientams, sergantiems Krono liga. Veiksmingumo sumažėjimo pastebėta nebuvo. Nėra akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų prieš ustekinumabą buvimo ir injekcijos vietos reakcijų pasireiškimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ustekinumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis Krono ligos atveju (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rekomenduojamą indukcinę dozę suleidus į veną vidutinė didžiausia ustekinumabo koncentracija serume, stebėta praėjus 1 valandai po infuzijos, buvo 126,1 µg/ml pacientams, sergantiems Krono liga.

Pasiskirstymas

Galutinės fazės pasiskirstymo tūrio mediana (V_z) suleidus vienkartinę dozę į veną pacientams, kurie serga žvyneline, yra nuo 57 iki 83 ml/kg.

Biotransformacija

Tikslus ustekinumabo metabolizmo būdas nežinomas.

Eliminacija

Sisteminio klirensa mediana (CL) po vienkartinės ustekinumabo dozės į veną suleidimo pacientams, kurie serga žvyneline, yra nuo 1,99 iki 2,34 ml per parą/kg. Visų žvynelinės ir psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, ustekinumabo pusinės eliminacijos periodo mediana ($t_{1/2}$) pacientų, kurie serga Krono liga, žvyneline ir (arba) psoriazinio artritu, organizme yra maždaug 3 savaitės (nuo 15 iki 32 parų).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Į veną suleidus vienkartinę nuo 0,09 mg/kg iki 4,5 mg/kg dozę, ustekinumabo sisteminė ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėja maždaug proporcingai dozei.

Ypatingos populiacijos

Farmakokinetikos duomenų apie pacientus, kurie serga inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimu, nėra. Specialių tyrimų su senyvais pacientais ar vaikais, skiriant ustekinumabą į veną, neatlikta.

Remiantis pacientų, sergančių Krono liga, duomenimis, ustekinumabo klirensa kintamumas priklausė nuo kūno masės, albuminų koncentracijos serume, lyties ir aptiktų ar neaptiktų antikūnų prieš ustekinumabą, o kūno masė buvo pagrindinis lydinčiasis kintamasis, veikiantis pasiskirstymo tūrį. Be to, sergančiųjų Krono liga klirensas buvo veikiamas C reaktyvaus baltymo, to, ar pacientas buvo patyręs gydymo *TNF* antagonistu nesėkmę, ir rasės (azijietis ar ne azijietis). Šių lydinčių kintamųjų įtaka buvo apie $\pm 20\%$ įprastos ar referencinės atitinkamų FK parametrų vertės, todėl šiems lydinčiams kintamiesiems dozės koregavimas nėra būtinas. Kartu vartojami imunomodulatoriai nedarė reikšmingos įtakos ustekinumabo pasiskirstymui.

CYP450 fermentų reguliavimas

IL-12 ar IL-23 poveikiai reguliuojant CYP450 fermentus buvo įvertinti *in vitro* tyrime, kurio metu buvo naudojamos žmogaus kepenų ląstelės. Tyrimas parodė, kad IL-12 ir (arba) IL-23, esant jų koncentracijai 10 ng/ml, nekeitė žmogaus CYP450 fermentų (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 arba 3A4) aktyvumo (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui (t. y. toksinio poveikio organams) nerodo. Toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su *cynomolgus* beždžionėmis duomenimis, nei nepageidaujamo poveikio patinų vislumui, nei sklaidos sutrikimų ar toksinio poveikio vystymuisi nenustatyta. Vartojant IL-12/23 antikūnų analogus pelėms, nebuvo stebėta nepageidaujamo poveikio patelių vislumo rodikliams.

Tyrimų su gyvūnais metu vartojant iki maždaug 45 kartų didesnes dozes už didžiausią vaistinio preparato dozę, kurią numatyta skirti žvyneline sergantiems pacientams, padidėjo didžiausia vaistinio preparato koncentracija beždžionių serume, kuri buvo daugiau kaip 100 kartų didesnė nei žmogaus organizme.

Kancerogeninio poveikio tyrimų su ustekinumabu neatlikta, nes nėra tinkamo modelio antikūnams, kuriems būdingas kryžminis reaktyvumas graužikų IL-12/23 p40.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio etilendiamino tetraacto rūgštis dihidratas (E385)
L-histidinas

L-histidino hidrochlorido monohidratas
L-metioninas
Polisorbatas 80 (E433)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima. IMULDOSA turi būti skiedžiamas tik 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu. IMULDOSA į veną neturi būti leidžiamas kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią sistemą.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.
Negalima užšaldyti.

Praskiedus, cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas 23 °C - 27 °C temperatūroje arba 7 paras 2 °C - 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei tirpalas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas ir laikymo laikotarpis neturėtų būti ilgesnis kaip 24 valandos 2 °C – 8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

26 ml tirpalo yra 30 ml talpos I tipo stiklo flakone, uždarytame padengtu butilo gumos kamščiu. IMULDOSA pakuotėje yra 1 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakone esančio IMULDOSA tirpalo negalima kratyti. Prieš vartojant, reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių, ir įvertinti, ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalas yra bespalvis ar gelšvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis. Jeigu tirpalo spalva pakitusi arba tirpalas drumstas, arba yra svetimkūnių, vaistinio preparato vartoti negalima.

Skiedimas

IMULDOSA koncentratas infuziniam tirpalui turi būti skiedžiamas ir ruošiamas sveikatos priežiūros specialistų, laikantis aseptinių sąlygų.

1. IMULDOSA dozę ir flakonų skaičių reikia apskaičiuoti pagal paciento svorį (žr. 4.2 skyrių 1 lentelę). Kiekviename 26 ml IMULDOSA flakone yra 130 mg ustekinumabo. Naudokite tik pilnus IMULDOSA flakonus.
2. Iš 250 ml infuzinio maišelio ištraukite ir išpilkite tokį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo kiekį, kuris atitinka reikiamą pridėti IMULDOSA kiekį (kiekvienam IMULDOSA flakonui reikia išpilti 26 ml natrio chlorido, 2 flakonams - išpilkite 52 ml, 3 flakonams - išpilkite 78 ml, 4 flakonams - išpilkite 104 ml).
3. Iš kiekvieno flakono reikia ištraukti 26 ml IMULDOSA ir pridėti į 250 ml infuzinį maišelį. Galutinis kiekis infuziniame maišelyje turi būti 250 ml. Švelniai sumaišyti.

4. Praskiestą tirpalą prieš vartojimą apžiūrėti. Nevartoti, jeigu yra nepermatomų dalelių, pakitusi spalva arba yra svetimkūnių.
5. Praskiestą tirpalą suvartoti ne trumpiau kaip per vieną valandą. Praskiedus, infuzinis tirpalas turi būti suvartotas per 24 valandas po praskiedimo infuziniame maišelyje.
6. Naudokite tik infuzijos rinkinį su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymus jungiančiu (porų dydis 0,2 mikrometro) vidiniu filtru.
7. Kiekvienas flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir nesuvartotą vaistinę preparatą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1872/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 12 gruodis 2024

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinę preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 45 mg ustekinumabo (*ustekinumabum*).

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 90 mg ustekinumabo (*ustekinumabum*).

Ustekinumabas yra grynai žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas prieš interleukiną (IL)-12/23, pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu, naudojant pelių mielomos ląsteles.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename tūrio vienetą yra 0,02 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,02 mg 45 mg dozėje.

Kiekviename tūrio vienetą yra 0,05 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,04 mg 90 mg dozėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcinis tirpalas)

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcinis tirpalas)

Bespalvis arba gelsvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Plokštelinė žvynelinė

IMULDOSA yra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkios plokštelinės žvynelinės gydymui suaugusiems pacientams, kuriems kitas sisteminis gydymas, įskaitant gydymą ciklosporinu, metotreksatu (*MTX*) arba PUVA (psoralenas ir švitinimas ultravioletiniais A spinduliais), buvo nesėkmingas, yra kontraindikuotinas arba netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų plokštelinė žvynelinė

IMULDOSA yra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkios plokštelinės žvynelinės gydymui vaikams ir paaugliams nuo 6 metų amžiaus ir vyresniems, kurių liga nėra pakankamai kontroliuojama gydant kitais sisteminio gydymo metodais ar fototerapijomis, arba kurie tokių gydymo metodų netoleruoja (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas (PsA)

IMULDOSA (vienas arba kartu su MTX) yra skirtas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą nebiologiniais ligą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistiniais preparatais (LMPRV) buvo nepakankamas (žr. 5.1 skyrių).

Krono liga

IMULDOSA yra skirtas gydyti saugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia aktyvia Krono liga, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą ar gydymą TNF α antagonistu, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

IMULDOSA reikia vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi būklių, kurioms esant skiriama IMULDOSA, diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Plokštelinė žvynelinė

Rekomenduojamas IMULDOSA dozavimas: pradinė dozė yra 45 mg, kurią reikia leisti po oda, kitą 45 mg dozę reikia leisti po 4 savaitių, o vėliau - kas 12 savaitių.

Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą pacientams, kuriems per 28 gydymo savaites nebuvo gydomojo poveikio.

Pacientams, kurių kūno svoris > 100 kg

Pacientams, kurie sveria > 100 kg, pradinė dozė yra 90 mg, kurią reikia leisti po oda, kitą 90 mg dozę reikia leisti po 4 savaitių, o vėliau - kas 12 savaitių. Šiems pacientams gali būti veiksminga ir 45 mg dozė. Vis dėlto 90 mg dozė tokiems pacientams buvo veiksmingesnė (žr. 5.1 skyriuje 3 lentelę).

Psoriazinis artritas (PsA)

Rekomenduojamas IMULDOSA dozavimas: pradinė dozė yra 45 mg, kurią reikia leisti po oda, kitą 45 mg dozę reikia leisti po 4 savaitių, o vėliau - kas 12 savaitių. Pacientams, kurių kūno masė yra > 100 kg, galima vartoti 90 mg dozę.

Reikėtų atsižvelgti į gydymo nutraukimo galimybę pacientams, kuriuos gydant iki 28 savaitių nepasireiškia atsakas.

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Ustekinumabo tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 6 metų vaikams, sergantiems žvyneline, arba jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems psoriazinio artritu, dar nenustatytas.

Vaikų plokštelinė žvynelinė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama IMULDOSA dozė vaikams, kurių kūno svoris didesnis nei 60 kg, nurodyta toliau (1 lentelėje). IMULDOSA turi būti skiriama 0 ir 4 savaitę, po to kas 12 savaitių.

1 lentelė. Rekomenduojama IMULDOSA dozė nuo vaikų žvynelinės

Kūno svoris dozavimo metu	Rekomenduojama dozė
< 60 kg*	-
$\geq 60 - \leq 100$ kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* IMULDOSA negalima vartoti pacientams, kuriems reikia mažesnės nei visos 45 mg dozės. Jeigu reikia alternatyvios dozės, reikia vartoti kitus ustekinumabo preparatus, kur yra toks pasirinkimas.

Nėra IMULDOSA dozavimo formos, kuri leistų dozuoti vaistinį preparatą pagal svorį vaikams, sveriantiems mažiau nei 60 kg. Pacientams, sveriantiems mažiau nei 60 kg, reikia tiksliai dozuoti pagal mg/kg kitą ustekinumabo vaistinį preparatą – 45 mg injekcinį tirpalą flakonuose, kurio dozavimas priklauso nuo kūno svorio.

Reikėtų apsvarstyti nutraukti gydymą pacientams, kuriems iki 28 gydymo savaitės nepasireiškė atsakas.

Krono liga

Pagal gydymo schemą pirmoji IMULDOSA dozė yra leidžiama į veną. Dozavimo į veną schema pateikiama IMULDOSA 130 mg koncentrato infuziniam tirpalui PCS 4.2 skyriuje.

Pirmoji poodyinė IMULDOSA 90 mg injekcija turi būti vartojama 8-ąją savaitę po dozės į veną vartojimo. Po to rekomenduojamas dozavimas kas 12 savaitių.

Pacientams, kuriems po pirmosios po oda suleistos dozės nepasireiškia tinkamas atsakas 8-ąją savaitę, tuo laiku galima suleisti antrąją dozę (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kuriems kas 12 savaitių leidžiant vaistinio preparato dozes, atsakas išnyksta, gali būti naudinga dozes suleisti dažniau (kas 8 savaites) (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vėliau pacientams dozes galima leisti kas 8 savaites ar kas 12 savaitių, atsižvelgiant į klinikinį sprendimą (žr. 5.1 skyrių).

Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą pacientams, kuriems per 16 savaitių po indukcinės dozės į veną arba praėjus 16 savaitių po gydymo pakeitimo į palaikomąjį dozavimą kas 8 savaites nepasireiškė gydymo nauda.

Gydymo IMULDOSA metu galima tęsti imunomoduliatorių ir / arba kortikosteroidų vartojimą. Pacientams, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą IMULDOSA, galima sumažinti kortikosteroidų dozę arba nutraukti jų vartojimą, atsižvelgiant į saugumo standartus.

Jeigu sergant Krono liga gydymas yra nutraukiamas, gydymo atnaujinimas, leidžiant po oda kas 8 savaites, yra saugus ir veiksmingas.

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Ustekinumabo tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas gydant Krono ligą jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

IMULDOSA 45 mg ir 90 mg užpildytus švirkštus reikia vartoti tik poodyinėms injekcijoms. Jeigu galima, injekcijai reikia pasirinkti žvynelinės nepažeistas odos vietas.

Jeigu gydytojas nusprendžia, kad galima, tinkamai išmokęs leidimo po oda būdą pacientas arba jo slaugytojas gali suleisti IMULDOSA. Vis dėlto gydytojas turi užtikrinti tinkamą paciento stebėjimą. Pacientus arba jų slaugytojus reikia perspėti, kad suleistų paskirtą IMULDOSA kiekį, kaip nurodyta pakuotės lapelyje.

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelyje.

Informacija apie vaistinio preparato paruošimą ir specialias atsargumo priemones pateikta 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kliniškai reikšminga aktyvi infekcija (pvz., aktyvi tuberkuliozė; žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Ustekinumabas gali didinti infekcijos ir latentinės infekcijos paūmėjimo riziką. Klinikinių tyrimų duomenimis ir poregistracinio stebėjimo tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais duomenimis, ustekinumabą vartojantiems pacientams pasireiškė sunkių bakterijų, grybelių ir virusų sukeltų infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Buvo pranešimų apie ustekinumabu gydytiems pacientams pasireiškusias oportunistines infekcijas, įskaitant tuberkuliozės reaktyvaciją, kitas oportunistines bakterines infekcijas (įskaitant atipinę mikobakterinę infekciją, listerijų sukeltą meningitą, legionelių sukeltą pneumoniją ir nokardiazę), oportunistines grybelines infekcijas, oportunistines virusines infekcijas (įskaitant *herpes simplex* 2 tipo viruso sukeltą encefalitą) ir parazitines infekcijas (įskaitant akių toksoplazmozę).

Jeigu IMULDOSA nusprendžiama vartoti pacientams, kurie serga lėtine infekcija arba anksčiau kartojo infekcijas, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą IMULDOSA, reikia nustatyti, ar pacientas neužsikrėtęs tuberkulioze. Pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, IMULDOSA vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą IMULDOSA, reikia pradėti latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymą. Prieš pradėdant gydymą IMULDOSA, reikia gydyti nuo tuberkuliozės ir tuos pacientus, kuriems anksčiau diagnozuota latentinė ar aktyvi tuberkuliozė, jeigu neįmanoma nustatyti, ar jiems buvo taikytas tinkamas gydymo kursas. Reikia atidžiai stebėti, ar IMULDOSA vartojančiam pacientui gydymo metu ir baigus gydymą neatsiranda aktyvios tuberkuliozės požymių ar simptomų.

Pacientams reikia nurodyti, kad kreiptusi į gydytoją, jeigu atsiranda infekcijai būdingų požymių ar simptomų. Pacientus, kuriems pasireiškia sunki infekcija, reikia atidžiai stebėti ir IMULDOSA neskirti tol, kol infekcija išnyksta.

Piktybiniai navikai

Imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai (pvz., ustekinumabas) gali didinti piktybinių navikų riziką. Klinikinių tyrimų duomenimis ir poregistracinio stebėjimo tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais duomenimis, kai kuriems ustekinumabą vartojantiems pacientams atsirado piktybinių odos ir ne odos navikų (žr. 4.8 skyrių). Psoriaze sergantiems pacientams, kuriems ši liga buvo gydoma kitais biologiniais vaistiniais preparatais, piktybinių navikų atsiradimo rizika gali būti didesnė.

Tyrimų su pacientais, kuriems anksčiau diagnozuota piktybinių navikų, ar tyrimų, kurių metu būtų tęsiamas gydymas pacientams, kuriems vartojant ustekinumabą diagnozuotas piktybinis navikas, neatlikta. Taigi, jeigu nusprendžiama tokiems pacientams vartoti IMULDOSA, gydyti reikia atsargiai.

Reikia stebėti visus pacientus, ypač tuos, kurie yra vyresni kaip 60 metų, pacientus, kuriems buvo taikytas ilgalaikis gydymas imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, arba tuos, kuriems buvo taikytas PUVA gydymas, ar nepasireiškia odos vėžys (žr. 4.8 skyrių).

Sisteminės ir kvėpavimo takų padidėjusio jautrumo reakcijos

Sisteminės

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios kai kuriais atvejais pasireiškė praėjus kelioms dienoms po gydymo. Pasireiškė anafilaksija ir angioneurozinė edema. Jeigu pasireiškia anafilaksinė ar kitokia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, reikia pradėti atitinkamą gydymą ir nutraukti IMULDOSA vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Kvėpavimo takų

Buvo pranešimų apie alerginio alveolito, eozinofilinio plaučių uždegimo ir neinfekcinės organizuojančios pneumonijos atvejus, pasireiškusių vartojant ustekinumabą poregistraciniu laikotarpiu. Pavartojus nuo vienos iki trijų dozių pasireiškė tokie klinikiniai simptomai, kaip kosulys, dusulys ir intersticiniai infiltratai. Sunkiais atvejais pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas ir prirėkė ilgos hospitalizacijos. Apie pagerėjimą buvo pranešta nutraukus ustekinumabo vartojimą ir taip pat kai kuriais atvejais pavartojus kortikosteroidų. Jei infekcija atmetama ir patvirtinama diagnozė, reikia nutraukti ustekinumabo vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Pacientams, sergantiems psoriaze ir vartojusiems ustekinumabą, poregistracinio stebėjimo tyrimo metu buvo stebėti širdies ir kraujagyslių reiškiniai, įskaitant miokardo infarktą ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimą. Gydymo ustekinumabu metu reikia reguliariai įvertinti širdies ir kraujagyslių ligos rizikos veiksnius.

Vakcinacija

Gyvų virusinių ar gyvų bakterinių vakcinų (pvz., *Calmette* ir *Guérin* bakterijų [BCG]) kartu su IMULDOSA rekomenduojama nevertoti. Specialių tyrimų su pacientais, kurie neseniai paskiepyti gyvomis virusinėmis ar gyvomis bakterinėmis vakcinomis, neatlikta. Duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą per skiepus gyvomis vakcinomis pacientams, kurie yra gydomi ustekinumabu, nėra. Prieš skiepijant gyvomis virusinėmis ar gyvomis bakterinėmis vakcinomis, gydymą IMULDOSA reikia pertraukti bent 15 savaičių po paskutinės dozės pavartojimo ir atnaujinti ne anksčiau, kaip praėjus 2 savaitėms po vakcinacijos. Vaistinių preparatų skiriantis gydytojas turi susipažinti su papildoma informacija atitinkamos vakcinos preparato charakteristikų santraukoje bei su imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų vartojimo po vakcinacijos rekomendacijomis.

Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustekinumabu, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume sumažės iki neaptinkamos ribos (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Gyvos vakcinos vartojimas anksčiau gali būti apsvarstytas, jei kūdikiui yra aiški klinikinė skiepų nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

IMULDOSA vartojančius pacientus galima skiepyti inaktyvuotomis ar negyvomis vakcinomis.

Ilgalaikis gydymas ustekinumabu neslopina humoralinio imuninio atsako į pneumokokinę polisacharidinę ar stabligės vakciną (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimas kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais

Žvynelinės tyrimų metu ustekinumabo vartojimo kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant biologinius vaistinius preparatus ar fototerapiją, saugumas ir veiksmingumas nebuvo įvertinti. Psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, MTX vartojimas kartu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ar veiksmingumui. Krono ligos tyrimų duomenimis, imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų arba kortikosteroidų vartojimas kartu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ar veiksmingumui. Jeigu nusprendžiama IMULDOSA vartoti kartu su kitais imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais arba pradėti vartoti vietoj kitokių imuninę sistemą slopinančių biologinių vaistinių preparatų, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Imunoterapija

Ustekinumabo tyrimų su pacientais, kuriems buvo taikoma alergijos imunoterapija, neatlikta. Ar ustekinumabas gali turėti poveikį alergijos imunoterapijai, nežinoma.

Sunkios odos būklės

Žvyneline sergantiems pacientams buvo pranešimų apie eksfoliacinį dermatitą po gydymo ustekinumabu (žr. 4.8 skyrių). Plokšteline žvyneline sergantiems pacientams gali išsivystyti eritroderminė žvynelinė su simptomais, kurie kliniškai gali būti neatskiriami nuo eksfoliacinio dermatito, kaip ligos natūralios eigos dalies. Kaip dalis žvyneline sergančio paciento stebėsenos, gydytojai turi būti budrūs dėl eritroderminės žvynelinės ar eksfoliacinio dermatito simptomų. Jeigu pasireiškia tokie simptomai, reikia pradėti atitinkamą gydymą. Jeigu įtariama reakcija į vaistinį preparatą, IMULDOSA vartojimą reikia nutraukti.

Su vilklige susijusios būklės

Buvo pranešimų apie ustekinumabu gydytiems pacientams pasireiškusias su vilklige susijusias būkles, įskaitant odos raudonąją vilkligę ir į vilkligę panašų sindromą. Jeigu pasireiškia pažeidimų, ypač saulės veikiamose vietose arba kartu su artralgija, pacientas turi nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jeigu patvirtinamos su vilklige susijusių būklių diagnozės, gydymą ustekinumabu reikia nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Specialių grupių pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Veiksmingumo ar saugumo skirtumų klinikinių tyrimų metu patvirtintoms indikacijoms ustekinumabą vartojantiems 65 metų ir vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais, nenustatyta, vis dėlto 65 metų ir vyresnių pacientų atvejų skaičiaus nepakanka, kad būtų galima nustatyti, ar jų organizmo atsakas skyrėsi nuo jaunesnių pacientų. Senyviems pacientams paprastai dažniau pasireiškia infekcijos, taigi senyvus pacientus reikia gydyti atsargiai.

Sudėtyje yra polisorbatų

Kiekviename IMULDOSA tūrio vienetuose yra 0,02 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,02 mg 45 mg dozėje.

Kiekviename IMULDOSA tūrio vienetuose yra 0,05 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,04 mg 90 mg dozėje.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gyvų vakcinų vartoti kartu su IMULDOSA negalima.

Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustekinumabu, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume sumažės iki neaptinkamos ribos (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Gyvos vakcinos vartojimas anksčiau gali būti apsvarstytas, jei kūdikiui yra aiški klinikinė skiepų nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

Sąveikos tyrimų su žmonėmis neatlikta. 3 fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizėse buvo tirta žvyneline sergančių pacientų dažniausiai kartu vartotų vaistinių preparatų (įskaitant paracetamolį, ibuprofeną, acetilsalicilo rūgštį, metforminą, atorvastatiną, levotiroksiną) įtaka ustekinumabo farmakokinetikai. Duomenų, kurie rodytų sąveiką su šiais kartu vartojamais vaistiniais preparatais, negauta. Ši analizė pagrįsta ne mažiau kaip 100 pacientų (> 5 % tirtos populiacijos), kurie ne trumpiau kaip 90 % tyrimo laikotarpio kartu vartojo šių kitų vaistinių preparatų, duomenimis. Ustekinumabo farmakokinetikos pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, Krono liga ar kurie anksčiau vartojo anti-*TNF α* vaistinių preparatų, neveikė kartu vartojami MTX, NVNU, 6-merkaptopurinas, azatioprinas ir geriamieji kortikosteroidai.

In vitro tyrimo duomenys nerodo, kad pacientams, kartu vartojantiems CYP450 substratus, reikėtų keisti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Žvynelinės tyrimų metu ustekinumabo vartojimo kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant biologinius vaistinius preparatus ar fototerapiją, saugumas ir veiksmingumas

nebuvo įvertinti. Psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, *MTX* vartojimas kartu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ir veiksmingumui. Krono ligos tyrimų duomenimis, imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų arba kortikosteroidų vartojimas kartu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ar veiksmingumui (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir mažiausiai 15 savaičių baigus gydymą.

Nėštumas

Perspektyviai surinkti duomenys iš nedidelio skaičiaus po ustekinumabo ekspozicijos nustatytų nėštumo atvejų su žinomomis išeitimis, įskaitant daugiau kaip 450 nėštumo atvejų su vaistinio preparato ekspozicija pirmojo nėštumo trimestro metu, nerodo padidėjusios reikšmingų įgimtų formavimosi ydų rizikos naujagimiui.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Tačiau turima klinikinė patirtis yra ribota. Dėl saugumo IMULDOSA nėštumo metu geriau nevartoti.

Ustekinumabas pereina placentos barjerą ir buvo aptiktas nėštumo metu ustekinumabo vartojusių moterų kūdikių kraujo serume. Klinikinis šio reiškinio poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams, kurie *in utero* buvo veikiami ustekinumabu, gimus gali būti didesnė infekcijų rizika.

Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustekinumabu, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume sumažės iki neaptinkamos ribos (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Gyvos vakcinos vartojimas anksčiau gali būti apsvarstytas, jei kūdikiui yra aiški klinikinė skiepų nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

Žindymas

Riboti duomenys, paskelbti mokslinėje literatūroje rodo, kad labai maži ustekinumabo kiekiai prasiskverbia į motinos pieną. Ar nuryto ustekinumabo absorbuojama į sisteminę kraujotaką, nežinoma. Ustekinumabas gali sukelti nepageidaujamų reakcijų žindančiam kūdikiui, dėl to, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo IMULDOSA naudą motinai, reikia nuspręsti, ar gydymo metu ir 15 savaičių po gydymo nežindyti kūdikio, ar nutraukti gydymą IMULDOSA.

Vaisingumas

Ustekinumabo poveikis žmogaus vaisingumui nebuvo nustatytas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IMULDOSA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusiųjų žvynelinės, psoriazinio artrito, Krono ligos klinikinių tyrimų kontroliuojamosios fazės metu vartojant ustekinumabą, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (> 5 %) buvo nazofaringitas ir galvos skausmas. Sutrikimai dažniausiai buvo laikomi nesunkiais ir dėl jų pasireiškimo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukti neprireikė. Sunkiausia nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta vartojant ustekinumabą, yra sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.4 skyrių). Bendras saugumo profilis buvo panašus pacientams, sergantiems žvyneline, psoriaziniu artritu, Krono liga.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikti saugumo duomenys, susiję su ustekinumabo ekspozicija suaugusiesiems 14-os 2 ir 3 fazės tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 6 709 pacientai (4 135, sergantys žvyneline ir (arba) psoriazinio artritu ir 1 749, sergantys Krono liga). Jie apima ne trumpesnę kaip 6 mėnesių ar 1 metų ustekinumabo ekspoziciją kontroliuojamuoju ir nekontroliuojamuoju klinikinių tyrimų laikotarpiu (atitinkamai 4 577 ir 3 253 pacientai, sergantys žvyneline, psoriazinio artritu ar Krono liga) ar ne trumpesnę kaip 4 arba 5 metų ekspoziciją (atitinkamai 1 482 ir 838 pacientai, sergantys žvyneline).

2 lentelėje pateiktas suaugusiųjų žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų, o taip pat nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką, sąrašas. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. *Nepageidaujamų reakcijų sąrašas*

Organų sistemų klasės	Dažnis. Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas. Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, sinusitas. Nedažnas. Celiulitas, dantų infekcijos, juostinė pūslelinė, apatinių kvėpavimo takų infekcija, virusų sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcija, vulvovaginalinė grybelinė infekcija.
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas. Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant išbėrimą, dilgėlinę). Retas. Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją, angioneurozinę edemą).
Psichikos sutrikimai	Nedažnas. Depresija.
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas. Galvos svaigimas, galvos skausmas. Nedažnas. Veido paralyžius.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas. Burnos ir ryklės skausmas. Nedažnas. Nosies užgulimas. Retas. Alerginis alveolitas, eozinofilinis plaučių uždegimas. Labai retas. Organizuojanti pneumonija.*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas. Viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas. Niežulys. Nedažnas. Pustulinė žvynelinė, odos eksfoliacija, aknė. Retas. Eksfoliacinis dermatitas, alerginis vaskulitas. Labai retas. Pūslinis pemfigoidas, odos raudonoji vilkligė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas. Nugaros skausmas, raumenų skausmas, artralgija. Labai dažnas. Į vilkligę panašūs sindromas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas. Nuovargis, paraudimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje. Nedažnas. Reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, hematomą, sukietėjimą, patinimą ir niežulį), astenija.

* Žr. 4.4 skyriuje „Sisteminės ir kvėpavimo takų padidėjusio jautrumo reakcijos“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo žvyneline, psoriazinio artritu ir Krono liga sergantys pacientai, duomenimis, infekcijos ar sunkios infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, ir pacientų, kurie vartojo placebo, grupėse buvo panašus. Placebu kontroliuojamosios šių klinikinių tyrimų fazės duomenimis, infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 1,36 atvejo per paciento stebėjimo metus ir 1,34 atvejo placebo vartojusių pacientų grupėje. Sunkių infekcijų dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,03 atvejo per paciento stebėjimo metus (30 sunkios infekcijos atvejų per 930 paciento stebėjimo metų) ir 0,03 atvejo placebo vartojusių pacientų grupėje (15 sunkios infekcijos atvejų per 434 paciento stebėjimo metus) (žr. 4.4 skyrių).

Kontroliuojamosios ir nekontroliuojamosios klinikinių žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos tyrimų fazių metu gautais duomenimis, kurie susiję su 11 581 paciento metų trukmės ekspozicija 6 709 pacientams, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 1,0 metai (1,1 metai psoriazinės ligos tyrimuose ir 0,6 metų Krono ligos tyrimuose). Infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,91 atvejo per paciento stebėjimo metus, sunkios infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,02 atvejo per paciento metus (199 sunkių infekcijų atvejai per 11 581 paciento stebėjimo metus). Pasireiškė tokių sunkių infekcijų, pavyzdžiui, pneumonija, išangės abscesas, celiulitas, divertikulitas, gastroenteritas ir virusinė infekcija.

Klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems buvo diagnozuota latentinė tuberkuliozė ir kurie kartu buvo gydyti izoniazidu, tuberkuliozė nepasireiškė.

Piktybiniai navikai

Žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos klinikinių tyrimų placebo kontroliuojamosios fazės metu piktybinių navikų, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,11 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (1 pacientui per 929 paciento stebėjimo metus), palyginti su 0,23 atvejo placebo vartojusių pacientų grupėje (1 pacientui per 434 paciento stebėjimo metus). Kitokio nei melanoma odos vėžio dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,43 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (4 pacientams per 929 paciento stebėjimo metus), palyginti su 0,46 atvejo placebo vartojusių pacientų grupėje (2 pacientams per 433 paciento stebėjimo metus).

Žvynelinės, psoriazinio artrito ir Krono ligos klinikinių tyrimų kontroliuojamosios ir nekontroliuojamosios fazių duomenimis, kurie susiję su 11 561 paciento metų trukmės ekspozicija 6 709 pacientams, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 1,0 metai (1,1 metai psoriazinės ligos tyrimuose ir 0,6 metų Krono ligos tyrimuose). Piktybiniai navikai, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, buvo nustatyti 62 pacientams per 11 561 paciento stebėjimo metus (0,54 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų dažnumas ustekinumabu gydytiems pacientams). Piktybinių navikų dažnumas, praneštas ustekinumabu gydytų pacientų grupėje, buvo panašus į tą, kuris yra tikėtinas bendroje populiacijoje (standartizuotas dažnių santykis - 0,93 [95 % pasikliautinis intervalas: 0,71, 1,20], koreguota pagal amžių, lytį ir rasę). Dažniausiai stebėti piktybiniai navikai, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, buvo prostatos vėžys, kolorektalinis vėžys, melanoma ir krūties vėžys. Kitokio nei melanoma odos vėžio dažnumas ustekinumabu gydytų pacientų grupėje buvo 0,49 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (56 pacientams per 11 545 paciento stebėjimo metus). Pacientų, kuriems buvo diagnozuotas bazalinių ląstelių odos vėžys, santykis su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas plokščialąstelinis odos vėžys (3:1), yra panašus į santykį, kurio tikimasi bendroje populiacijoje (žr.4.4 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Žvynelinės ir psoriazinio artrito klinikinių ustekinumabo tyrimų kontroliuojamosios fazės duomenimis, išbėrimas ir dilgėlinė pasireiškė < 1 % pacientų (žr.4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

6 metų ir vyresni vaikai, sergantys plokšteline žvyneline

Ustekinumabo saugumas buvo tirtas dviejų 3 fazės tyrimų su vaikais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze, metu. Pirmajame tyrime dalyvavo 110 pacientų nuo 12 iki 17 metų amžiaus, kurie buvo gydyti iki 60 savaičių, o antrajame tyrime dalyvavo 44 pacientai nuo 6 iki 11 metų amžiaus, kurie buvo gydyti iki 56 savaičių. Apskritai, nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta šių dviejų tyrimų metu kartu su saugumo duomenimis iki 1 metų, buvo panašūs į ankstesniuose tyrimuose pasireiškusius reiškinius suaugusiems, sergantiems plokšteline žvyneline.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu vartojant iki 6 mg/kg vienkartinės dozės į veną, dozę ribojančio toksinio poveikio nepasireiškė. Perdozavimo atveju rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC05.

IMULDOSA yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Ustekinumabas yra grynai žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, kuris pasižymi specifiskumu bendram žmogaus citokinų interleukino (IL)-12 ir IL-23 baltymo p40 subvienetui. Ustekinumabas slopina IL-12 ir IL-23 biologinį aktyvumą žmogaus organizme ir trukdo p40 prisijungti prie IL-12Rβ1 receptoriaus baltymo ant imuninių ląstelių paviršiaus. Ustekinumabas negali prisijungti prie IL-12 ar IL-23, kurie jau yra prisijungę prie ląstelių paviršiaus IL-12Rβ1 receptorių. Dėl to yra tik maža tikimybė, kad ustekinumabas skatintų komplemento ar antikūnų sukeltą citotoksinį poveikį ląstelėms, turinčioms IL-12 ir (arba) IL-23 receptorių. IL-12 ir IL-23 yra heterodimeriniai citokinai, kuriuos išskiria aktyvuotos antigeną pateikiančios ląstelės, pavyzdžiui, makrofagai ir dendritinės ląstelės, ir abu citokinai dalyvauja imuninėje funkcijoje (IL-12 stimuliuoja natūraliųjų kilerių (NK) ląsteles ir skatina CD4+ T ląsteles diferencijuotis į 1 (Th1) fenotipo T helperius, IL-23 sužadina 17 (Th17) fenotipo T helperių mechanizmą), o nenormali IL 12 ir IL 23 reguliacija yra susijusi su imuniteto ligomis, pavyzdžiui: žvyneline, psoriazinio artritu, Krono liga.

Ustekinumabas, prisijungdamas prie bendro IL-12 ir IL-23 p40 subvieneto, gali sukelti klinikinį poveikį žvynelinės, psoriazinio artrito, Krono ligos atvejais, nutraukdamas Th1 ir Th17 citokinų poveikio mechanizmus, kurie yra pagrindiniai šių ligų patologijoje.

Krono liga sergantiems pacientams gydymas ustekinumabu iššaukė uždegiminių žymenų, įskaitant C reaktyvų baltymą (CRB) ir kalprotektino išmatose kiekį, sumažėjimą indukcijos fazės metu, kuris buvo išlaikytas palaikomosios fazės metu. CRB buvo vertinamas tyrimo pratęsimo metu ir palaikomojo periodo metu pastebėtas sumažėjimas bendrai išliko iki 252 savaitės imtinai.

Imunizacija

Žvynelinės tyrimo Nr. 2 (PHOENIX 2) ilgalaikio pratęsimo metu ne trumpiau kaip 3,5 metų ustekinumabu gydytiems suaugusiems pacientams išsivystė antikūnų atsakas į abi pneumokokinę

polisacharidinę ir stabligės vakciną, kuris buvo panašus į išsivysčiusį kontrolinės grupės pacientams, kuriems sisteminis žvynelinės gydymas netaikytas. Panašiai daliai suaugusių pacientų atsirado apsauginiai antikūnų prieš pneumokoką ir stabligę kiekiai, ir antikūnų titrai tarp ustekinumabu gydytų bei kontrolinės grupės pacientų buvo panašūs.

Klinikinis veiksmingumas

Plokštelinė žvynelinė (suaugusiesiems)

Ustekinumabo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti dviejų dvigubai aklu būdu atliktų klinikinių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 1 996 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia plokščiąja žvyneline ir kuriems buvo numatyta taikyti fototerapiją arba skirti sisteminį gydymą, metu. Be to, aklo įvertinimo būdu atlikto atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamojo klinikinio tyrimo metu buvo palygintas ustekinumabo ir etanercepto veiksmingumas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į ciklosporiną, MTX ar PUVA, jie tokio gydymo netoleravo arba jiems jis buvo kontraindikuotinas.

Žvynelinės tyrime Nr. 1 (*PHOENIX 1*) dalyvavo 766 pacientai. 53 % šių pacientų nereagavo į sisteminį gydymą, tokio gydymo netoleravo arba toks gydymas buvo kontraindikuotinas. Pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti ustekinumabą, 0 ir 4-tą savaitę vartojo 45 mg arba 90 mg dozes ir vėliau tokią pačią dozę kas 12 savaičių. Pacientai, kurie atsitiktiniu būdu paskyrus 0 ir 4-tą savaitę vartojo placebo, 12-tą ir 16-tą savaitėmis ir toliau kas 12 savaičių vartojo ustekinumabą (arba 45 mg, arba 90 mg). Pacientai, kuriems nuo pradžios atsitiktiniu būdu buvo paskirtas vartoti ustekinumabas ir kuriems 28-tą ir 40-tą savaitę nustatytas žvynelinės ploto ir sunkumo atsako indeksas 75 (bent 75 % ŽPSI pagerėjimas, palyginti su buvusiu prieš gydymą) atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti arba ustekinumabą kas 12 savaičių arba placebo (t. y. gydymas nutrauktas). Pacientams, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti placebo, 40-tą savaitę nustatytam ŽPSI pagerėjimui sumažėjus bent 50 %, vėl pagal pradinę dozavimo schemą buvo paskirtas vartoti ustekinumabas. Visi pacientai buvo stebėti iki 76 savaičių po pirmojo tiriamojo vaistinio preparato paskyrimo.

Žvynelinės tyrime Nr. 2 (*PHOENIX 2*) dalyvavo 1 230 pacientai. 61 % šių pacientų nereagavo į sisteminį gydymą, tokio gydymo netoleravo arba toks gydymas buvo kontraindikuotinas. Pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti ustekinumabą, 0 ir 4-tą savaitę vartojo 45 mg arba 90 mg dozes ir papildomą dozę 16-tą savaitę. Pacientai, kurie atsitiktiniu būdu paskyrus 0 ir 4-tą savaitę vartojo placebo, 12-tą ir 16-tą savaitėmis vartojo ustekinumabą (arba 45 mg, arba 90 mg). Visi pacientai buvo stebėti iki 52 savaičių po pirmojo tiriamojo vaistinio preparato paskyrimo.

Žvynelinės tyrimo Nr. 3 (*ACCEPT*) metu buvo ištirti 903 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kurie nepakankamai reagavo į kitus sisteminio poveikio vaistinius preparatus, jų netoleravo arba jiems toks gydymas buvo kontraindikuotinas, ir palygintas ustekinumabo bei etanercepto veiksmingumas, bei įvertintas gydymo ustekinumabu ir etanerceptu saugumas. Per 12 aktyviai kontroliuojamosios tyrimo fazės savaičių pacientai, atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes, vartojo etanerceptą (50 mg du kartus per savaitę), 45 mg ustekinumabo 0 ir 4-tą savaitę arba 90 mg ustekinumabo 0 ir 4-tą savaitę.

Prieš pradėdant gydymą, ligos simptomai visose žvynelinės tyrimų Nr. 1 ir Nr. 2 gydymo grupėse buvo panašūs, vidutinis ŽPSI balas prieš pradėdant gydymą buvo nuo 17 iki 18, vidutinis kūno paviršiaus plotas (KPP) prieš pradėdant gydymą buvo ≥ 20 , vidutinis dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas (DGKI) nuo 10 iki 12. Maždaug vienam trečdaliui (žvynelinės tyrimas Nr. 1) ir vienam ketvirtadaliui (žvynelinės tyrimas Nr. 2) asmenų pasireiškė su žvyneline susijęs artritas (psoriazinis artritas, PsA). Panašus ligos sunkumas nustatytas ir žvynelinės tyrimo Nr. 3 metu.

Pirminė šių tyrimų vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems nuo gydymo pradžios iki 12-tos savaitės pasireiškė ŽPSI 75 atsakas, dalis (žr. 3 ir 4 lenteles).

3 lentelė. Žvynelinės tyrimų Nr. 1 (PHOENIX 1) ir Nr. 2 (PHOENIX 2) duomenų apie klinikinį atsaką suvestinė

	12-ta savaitė 2 dozės (0 ir 4-tą savaitę)			28-ta savaitė 3 dozės (0, 4-tą ir 16-tą savaitę)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Žvynelinės tyrimas Nr. 1					
Randomizuotų ligonių skaičius	255	255	256	250	243
ŽPSI 50 atsakas N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
ŽPSI 75 atsakas N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
ŽPSI 90 atsakas N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
BGI ^b simptomai išnyko arba minimalūs N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)
Pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg, skaičius	166	168	164	164	153
ŽPSI 75 atsakas N (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Pacientų, kurie sveria > 100 kg skaičius	89	87	92	86	90
ŽPSI 75 atsakas N (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Žvynelinės tyrimas Nr. 2					
Randomizuotų ligonių skaičius	410	409	411	397	400
ŽPSI 50 atsakas N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
ŽPSI 75 atsakas N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
ŽPSI 90 atsakas N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
BGI ^b simptomai išnyko arba minimalūs N (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
Pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg, skaičius	290	297	289	287	280
ŽPSI 75 atsakas N (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Pacientų, kurie sveria > 100 kg skaičius	120	112	121	110	119
ŽPSI 75 atsakas N (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

^a p < 0,001 vartojant 45 mg ar 90 mg ustekinumabo, palyginti su placebo (PBO).

^b BGI = bendrasis gydytojo įvertinimas

4 lentelė. Žvynelinės tyrimo Nr. 3 (ACCEPT) duomenų apie klinikinį atsaką 12-tą savaitę suvestinė

	Žvynelinės tyrimas Nr. 3		
	Etanerceptas 24 dozės (50 mg du kartus per parą)	Ustekinumabas 2 dozės (0 ir 4-tą savaitę)	
		45 mg	90 mg
Randomizuotų ligonių skaičius	347	209	347
ŽPSI 50 atsakas N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
ŽPSI 75 atsakas N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
ŽPSI 90 atsakas N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
BGI simptomai išnyko arba minimalūs N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg, skaičius	251	151	244
ŽPSI 75 atsakas N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Pacientų, kurie sveria > 100 kg skaičius	96	58	103
PASI 75 atsakas N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a $p < 0,001$ 45 mg arba 90 mg ustekinumabo, palyginti su etanerceptu.

^b $p = 0,012$ 45 mg ustekinumabo, palyginti su etanerceptu.

Žvynelinės tyrimo Nr. 1 metu tęsiant gydymą ŽPSI 75 buvo palaikomas žymiai didesnei daliai pacientų, palyginti su tais, kuriems gydymas buvo nutrauktas ($p < 0,001$). Panašūs duomenys nustatyti, vartojant visas ustekinumabo dozes. Po 1 metų (52-ą savaitę) 89 % pacientų, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas palaikomasis gydymas, pasireiškė ŽPSI 75 atsakas, palyginti su 63 % pacientų, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo (gydymas nutrauktas) ($p < 0,001$). Po 18 mėnesių (76-ą savaitę) 84 % pacientų, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas palaikomasis gydymas, pasireiškė ŽPSI 75 atsakas, palyginti su 19 % pacientų, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo (gydymas nutrauktas). Po 3 metų (148-ą savaitę) 82 % pacientų, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas palaikomasis gydymas, pasireiškė ŽPSI 75 atsakas. Po 5 metų (244-ą savaitę) 80 % pacientų, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas palaikomasis gydymas, pasireiškė ŽPSI 75 atsakas.

Iš pacientų, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo ir kurie, nustatytam ŽPSI pagerėjimui sumažėjus ≥ 50 %, vėl pradėjo vartoti ustekinumabą pagal pradinę gydymo schemą, per 12 savaičių po gydymo atnaujinimo 85 % vėl pasireiškė ŽPSI 75 atsakas.

Žvynelinės tyrimo Nr. 1 duomenimis, 2-ą ir 12-tą savaitėmis nuo gydymo pradžios visose gydymo ustekinumabu grupėse nustatytas didesnis būklės pagerėjimas pagal DGKI, palyginti su placebo. Pagerėjimas išliko 28 savaites. Panašus žymus pagerėjimas nustatytas ir žvynelinės tyrimo Nr. 2 metu 4-tą ir 12-tą savaitėmis, kuris išliko 24 savaites. Žvynelinės tyrimo Nr. 1 duomenimis, visose gydymo ustekinumabu grupėse, palyginti su placebo, nustatytas žymiai didesnis nagų žvynelinės palengvėjimas (nagų žvynelinės sunkumo indekso) pagal fizinės ir psichinės būklės bendrąjį balą SF-36 bei *Itch* vizualinių atitikmenų skalę (VAS). Žvynelinės tyrimo Nr. 2 duomenimis, hospitalizacijos dėl nerimo ir depresijos skalės (HNDS) ir darbingumo sutrikimo klausimyno (DSK) rodmenys irgi buvo daug geresni visose gydymo ustekinumabu grupėse, palyginti su placebo.

Psoriazinis artritas (PsA) (suaugusiesiems)

Nustatyta, kad ustekinumabas palengvina požymius ir simptomus, fizinę funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, mažina periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu PsA.

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti 927 pacientams dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu, kuriuose dalyvavo aktyviu PsA sergantys pacientai (≥ 5 patinusių sąnarių ir ≥ 5 skausmingų sąnarių), nepaisant gydymo nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) ar ligą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistinėmis preparatais (LMPRV). Šiuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams PsA buvo diagnozuotas mažiausiai 6 mėnesius. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, sirgę visų potipių PsA, įskaitant daug sąnarių apimančią artritą be reumatoidinių mazgelių požymių (39 %), spondilitą su periferiniu artritu (28 %), asimetrinį periferinį artritą (21 %), distalinį interfalaginį pažeidimą (12 %) ir deformuojantįjį artritą (0,5 %). Atitinkamai daugiau kaip 70 % ir 40 % pacientų abiejuose tyrimuose prieš pradedant tyrimą buvo diagnozuotas entezitas ir daktilitas. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas 45 mg ar 90 mg ustekinumabo dozėmis arba placebo po oda, skiriant 0-ą ir 4-ąją savaitėmis, vėliau dozę suleidžiant kas 12 savaičių (*q12w*). Maždaug 50 % pacientų tęsė gydymą pastoviomis MTX dozėmis (≤ 25 mg per savaitę).

PsA tyrimo Nr. 1 (PSUMMIT I) ir PsA tyrimo Nr. 2 (PSUMMIT II) duomenimis, atitinkamai 80 % ir 86 % pacientų pirmiau buvo taikytas gydymas LMPRV. PsA 1 tyrime dalyvavę pacientai pirmiau negalėjo būti gydyti antinavikinio nekrozės faktoriaus (angl., *anti-tumour necrosis factor*, *TNF*) *TNF- α* vaistinėmis preparatais. Tyrimo Nr. 2 duomenimis, dauguma pacientų (58 %, $n = 180$) pirmiau buvo gydyti vienu ar keliais anti-*TNF α* vaistinėmis preparatais, iš jų daugiau kaip 70 % bet kuriuo metu nutraukė gydymą anti-*TNF α* vaistinėmis preparatais dėl nepakankamo veiksmingumo arba netoleravimo.

Požymiai ir simptomai

Gydymas ustekinumabu, palyginti su placebo, reikšmingai pagerino ligos aktyvumo rodmenis 24-ąją savaitę. Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie pasiekė ACR 20 atsaką pagal Amerikos reumatologų kolegijos kriterijus (angl., *American College of Rheumatology, ACR*) 24-ąją savaitę, procentinė dalis. Svarbiausieji veiksmingumo duomenys nurodyti toliau esančioje 5 lentelėje.

5 lentelė. Pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas 24-ąją savaitę psoriazinio artrito tyrimo Nr. 1 (PSUMMIT I) ir tyrimo Nr. 2 (PSUMMIT II) metu

	Psoriazinio artrito tyrimas Nr. 1			Psoriazinio artrito tyrimas Nr. 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Randomizuotų ligonių skaičius	206	205	204	104	103	105
ACR 20 atsakas, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
ACR 50 atsakas, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
ACR 70 atsakas, N (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
<i>Pacientų, kurių KPP^d ≥ 3 %, skaičius</i>	146	145	149	80	80	81
ŽPSI 75 atsakas N (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
ŽPSI 90 atsakas N (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Visi ŽPSI 75 ir ACR 20 atsako atvejai, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
Pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg skaičius	154	153	154	74	74	73
ACR 20 atsakas, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Pacientų, kurių KPP^d ≥ 3 %, skaičius</i>	105	105	111	54	58	57
ŽPSI 75 atsakas N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Pacientų, kurie sveria > 100 kg skaičius	52	52	50	30	29	31
ACR 20 atsakas, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
<i>Pacientų, kurių KPP^d ≥ 3 %, skaičius</i>	41	40	38	26	22	24
ŽPSI 75 atsakas N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = nereikšmingas

^d Pacientų, kurių žvynelinės pažeidimai prieš pradedant gydymą apima ≥ 3 % KPP, skaičius.

ACR 20, 50 ir 70 atsakai ir toliau gerėjo arba išliko iki 52-osios savaitės (PsA tyrimas Nr. 1 ir Nr. 2) ir iki 100-osios savaitės (PsA tyrimas Nr. 1). PsA tyrimo Nr. 1 metu ACR 20 atsakas 100-ąją savaitę buvo pasiektas 57 % ir 64 %, atitinkamai 45 mg ir 90 mg grupėje. PsA tyrimo Nr. 2 metu ACR 20 atsakas 52-ąją savaitę buvo pasiektas 47 % ir 48 %, atitinkamai 45 mg ir 90 mg grupėse.

Be to, 24-ąją savaitę reikšmingai didesnė dalis ustekinumabo grupės pacientų pasiekė modifikuotą PsA atsaką pagal PsARC kriterijus, palyginti su placebo grupės pacientais. PsARC atsakas išliko iki 52-osios ir 100-osios savaitės. Didesnei daliai ustekinumabu gydytų pacientų, kuriems pirmojo apsilankymo metu buvo spondilitas su periferiniu artritu, 24-ąją savaitę pasireiškė 50 ir 70 procentų Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indekso (angl., *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI*) įvertinimo balo pagerėjimas, palyginti su placebo.

Gydymo ustekinumabu grupėje stebėtas atsakas buvo panašus pacientams, kartu vartojusiems ar nevartojusiems MTX, ir išliko iki 52-osios ir 100-osios savaitės. Pacientai, kurie pirmą buvo gydyti anti-TNF α vaistiniais preparatais, vartodami ustekinumabą pasiekė didesnį atsaką 24-ąją savaitę nei pacientai, kurie vartojo placebo (ACR 20 atsakas 24-ąją savaitę 45 mg ir 90 mg grupėje buvo atitinkamai 37 % ir 34 %, palyginti su 15 % placebo grupėje; $p < 0,05$), o atsakas išliko iki 52-osios savaitės.

Remiantis pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą pasireiškė entezitas ir (arba) daktilitas, duomenimis, PsA tyrimo Nr. 1 metu buvo stebėtas reikšmingas entezito ir daktilito įvertinimo balų pagerėjimas 24-ąją savaitę gydymo ustekinumabo grupėse, palyginti su placebo. PsA tyrimo Nr. 2 metu 24-ąją savaitę buvo stebėtas reikšmingas entezito įvertinimo balo pagerėjimas ir skaitinis daktilito įvertinimo balų pagerėjimas (statistiškai nereikšmingas) 90 mg ustekinumabo dozės grupėje, palyginti su placebo grupe. Entezito įvertinimo balų pagerėjimas ir daktilito įvertinimo balų pagerėjimas išliko iki 52-osios ir 100-osios savaitės.

Radiografinis atsakas

Struktūrinis pažeidimas abiejose rankose ir kojose buvo išreikštas bendro *Van der Heijde-Sharp* įvertinimo balų (*vdH-S* balų) skaičiaus, kurį pritaikant prie PsA buvo pridėdamos rankų distalinių tarppirštakaulinių sąnarių įvertinimas, pokyčių, palyginus su pradiniu įvertinimu. Buvo atlikta iš anksto apibrėžta integruota analizė sujungiant 927 tiriamųjų duomenis iš abiejų PsA tyrimų Nr. 1 ir Nr. 2. Vartojant ustekinumabo nustatytas statistiškai reikšmingas struktūrinių pažeidimų progresavimo greičio sumažėjimas, palyginus su placebo poveikiu, vertinant pagal bendro modifikuoto *vdH-S* balo pokytį nuo pradinio lygio iki 24-osios savaitės (vidurkis $\pm$ SN buvo $0,97 \pm 3,85$ placebo grupėje, palyginus su $0,40 \pm 2,11$ ir $0,39 \pm 2,40$ ustekinumabo vartojusiųjų grupėse, atitinkamai 45 mg ($p < 0,05$) ir 90 mg ($p < 0,001$) grupėse). Šį poveikį nulėmė PsA tyrimo Nr. 1 duomenys. Poveikis yra laikomas įrodytu, nepriklausomai nuo kartu naudoto MTX, ir išliko iki 52-osios savaitės (integruota analizė) ir 100-osios savaitės (PsA tyrimas Nr. 1).

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Ustekinumabu gydytiems pacientams buvo nustatytas reikšmingas fizinės funkcijos pagerėjimas 24-ąją savaitę, įvertintas atsižvelgiant į negalios indeksą pagal sveikatos vertinimo klausimyną (angl., *the Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI*). Pacientų, kurie pasiekė kliniškai reikšmingą $\geq 0,3$ *HAQ-DI* balų pagerėjimą, palyginti su pradiniu, dalis taip pat buvo reikšmingai didesnė ustekinumabo grupėse, palyginti su placebo grupėmis. *HAQ-DI* balų pagerėjimas, palyginus su pradiniu, išliko iki 52-osios ir 100-osios savaitės.

Ustekinumabo grupėse, palyginti su placebo grupėmis, 24-ąją savaitę buvo reikšmingas *DLQI* įvertinimo balų pagerėjimas, kuris išliko iki 52-osios ir 100-osios savaitės. PsA tyrimo Nr. 2 metu ustekinumabo grupėse, palyginti su placebo grupe, 24-ąją savaitę reikšmingai pagerėjo funkcinio nuovargio įvertinimo lėtinės ligos gydymo metu (angl., *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F*) balai. Pacientų, kurie pasiekė kliniškai reikšmingą nuovargio palengvėjimą (4 balais pagal *FACIT-F*), dalis taip pat buvo reikšmingai didesnė ustekinumabo grupėse, palyginti su placebo grupe. *FACIT* balų pagerėjimas išliko iki 52-osios savaitės.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti juvenilinio idiopatinio artrito gydymo ustekinumabu tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Vaikų plokštelinė žvynelinė

Buvo parodyta, kad ustekinumabas gerina požymius ir simptomus bei su sveikata susijusią gyvenimo kokybę 6 metų ir vyresniems vaikų populiacijos pacientams, sergantiems plokšteline žvyneline.

Paaugliai (12-17 metų amžiaus)

Ustekinumabo veiksmingumas buvo tirtas 110 nuo 12 iki 17 metų vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline sergančių vaikų populiacijos pacientų daugiacentriame 3 fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotame placebu kontroliuojamame tyrime (CADMUS). Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti arba placebo ($n = 37$), arba rekomenduojamą ustekinumabo dozę (žr. 4.2 skyrių; $n = 36$), arba pusę rekomenduojamos ustekinumabo dozės ($n = 37$), dozę suleidžiant po oda 0 ir 4-ąją savaitėmis, o vėliau dozę suleidžiant kas 12 savaičių ($q12w$). 12-ąją savaitę placebo gydyti pacientai perėjo į ustekinumabo vartojimo grupę.

Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kurių ŽPSI buvo ≥ 12 , BGĮ ≥ 3 ir pažeidimas apėmė ne mažiau kaip 10 % KPP, kuriems galėjo būti skirtas sisteminis gydymas arba fototerapija. Maždaug 60 % pacientų anksčiau buvo skirtas įprastinis sisteminis gydymas arba fototerapija. Maždaug 11 % pacientų anksčiau buvo gydyti biologiniais preparatais.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 12-ąją savaitę buvo pasiektas BGĮ rezultatas 0 balų (simptomai išnyko) arba 1 balas (minimalūs simptomai), dalis. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė 12-osios savaitės ŽPSI 75 ir ŽPSI 90, vaikų dermatologinio gyvenimo kokybės indekso (VDGKI) pokytį, palyginti su pradiniu rodmeniu, vaikų gyvenimo kokybės aprašo (angl., *Paediatric Quality of Life Inventory [PedsQL]*) bendrojo skalės balo pokytį, palyginti su pradiniu. 12-ąją savaitę ustekinumabu gydytiems tiriamiesiems buvo pasiektas žymiai didesnis žvynelinės simptomų ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, palyginti su vartojusiais placebo (6 lentelė).

Visi pacientai buvo stebėti dėl veiksmingumo iki 52 savaičių po tiriamojo vaistinio preparato pavartojimo pirmąją kartą. Pacientų, kuriems buvo pasiektas BGĮ rezultatas 0 balų (simptomai išnyko) arba 1 balas (minimalūs simptomai), dalis ir pacientų, kurie pasiekė ŽPSI 75, dalis ustekinumabo ir placebo vartojimo grupėse buvo skirtingos per pirmąją po pradinio apsilankymo vizitą 4-ąją savaitę, o didžiausias skirtumas buvo stebėtas 12-ąją savaitę. PGĮ, ŽPSI, VDGKI ir *PedsQL* pagerėjimas išsilaikė iki 52-osios savaitės (6 lentelė).

6 lentelė. Pagrindinės ir antrinės vertinamųjų baigčių 12-ąją savaitę ir 52-ąją savaitę suvestinė

Vaikų žvynelinės tyrimas (CADMUS) (12-17 metų amžiaus)			
	12-oji savaitė		52-oji savaitė
	Placebas	Rekomenduojama ustekinumabo dozė	Rekomenduojama ustekinumabo dozė
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizuotų pacientų skaičius	37	36	35
BGĮ			
BGĮ 0 (simptomų nėra) arba 1 (minimalūs simptomai)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
BGĮ 0 (simptomų nėra)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
ŽPSI			
ŽPSI 75 atsakas	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
PASI 90 atsakas	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
PASI 100 atsakas	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) ^a	13 (37,1 %)
VDGKI			
VDGKI 0 arba 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)
PedsQL			
Pokytis, palyginti su pradiniu Vidurkis (SN) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

- ^a $p < 0,001$
- ^b VDGKI: VDGKI yra dermatologinės būklės vertinimo priemonė įvertinti odos sutrikimo poveikį vaikų populiacijos pacientų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei. VDGKI 0 arba 1 rodo, kad poveikio vaiko gyvenimo kokybei nėra.
- ^c $p = 0,002$
- ^d *PedsQL*: *PedsQL* bendrasis skalės balas yra bendroji su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimo priemonė, sukurta naudoti vaikų ir paauglių populiacijose. Placebo grupei 12-ąją savaitę, $N = 36$.
- ^e $p = 0,028$

Per placebo kontroliuojamąjį laikotarpį iki 12-osios savaitės imtinai veiksmingumas, įvertinus pagrindinę vertinamąją baigtį, abiejų (rekomenduojamos dozės ir pusės rekomenduojamos dozės) dozių grupėse apskritai buvo panašus (atitinkamai 69,4 % ir 67,6 %), nors buvo įrodymas apie atsaką į dozę pagal aukštesnio lygio veiksmingumo kriterijus (pvz., BGĮ 0 [nėra simptomų], ŽPSI 90). Po 12-osios savaitės veiksmingumas paprastai buvo didesnis ir geriau išsilaikė rekomenduojamos dozės grupėje, palyginti su pusės rekomenduojamos dozės grupe, kurioje nedidelis veiksmingumo netekimas buvo stebėtas dažniau kiekvieno 12-os savaitės dozavimo intervalo pabaigoje. Saugumo duomenys vartojant rekomenduojamą dozę ir pusę rekomenduojamos dozės buvo panašūs.

Vaikai (6-11 metų amžiaus)

Ustekinumabo veiksmingumas buvo tirtas 44 nuo 6 iki 11 metų vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline sergantiems vaikų populiacijos pacientams atvirame vienos grupės daugiacentriame 3 fazės tyrime (*CADMUS Jr.*). Pacientai buvo gydyti rekomenduojama ustekinumabo doze (žr. 4.2 skyrių; $n = 44$), dozę suleidžiant po oda 0 ir 4-ąją savaitę, ir vėliau dozuojant kas 12 savaitių.

Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kurių ŽPSI buvo ≥ 12 , BGĮ ≥ 3 ir pažeidimas apėmė ne mažiau kaip 10 % KPP, kuriems galėjo būti skirtas sisteminis gydymas arba fototerapija. Maždaug 43 % pacientų anksčiau buvo skirtas įprastinis sisteminis gydymas arba fototerapija. Maždaug 5 % pacientų anksčiau buvo taikyta biologinė terapija.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 12-ąją savaitę buvo pasiektas BGĮ rezultatas 0 balų (simptomai išnyko) arba 1 balas (minimalūs simptomai), dalis. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė 12-osios savaitės ŽPSI 75, ŽPSI 90 ir vaikų dermatologinio gyvenimo kokybės indekso (VDGKI) pokytį, palyginti su pradiniu rodmeniu. 12-ąją savaitę ustekinumabu gydytiems tiriamiesiems buvo pasiektas kliniškai reikšmingas žvynelinės simptomų ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas (7 lentelė).

Visi pacientai buvo stebėti dėl veiksmingumo iki 52 savaitių po tiriamojo vaistinio preparato pavartojimo pirmąjį kartą. Pacientų, kuriems buvo pasiektas BGĮ rezultatas 0 balų (simptomai išnyko) arba 1 balas (minimalūs simptomai), dalis 12-ąją savaitę buvo 77,3 %. Veiksmingumas (apibrėžiamas kaip BGĮ 0 arba 1) buvo pastebėtas per pirmąjį po pradinio apsilankymo vizitą 4-ąją savaitę ir tiriamųjų, kuriems buvo pasiektas BGĮ rezultatas 0 balų arba 1 balas, dalis padidėjo 16 savaitę ir išliko palyginti stabilus iki 52-osios savaitės. BGĮ, ŽPSI ir VDGKI pagerėjimas išsilaikė iki 52-osios savaitės (7 lentelė).

7 lentelė Pagrindinės ir antrinės vertinamųjų baigčių 12-ąją savaitę ir 52-ąją savaitę suvestinė

Vaikų žvynelinės tyrimas (CADMUS Jr.) (6-11 metų amžiaus)		
	12-oji savaitė	52-oji savaitė
	Rekomenduojama ustekinumabo dozė	Rekomenduojama ustekinumabo dozė
	N (%)	N (%)
Įtraukti pacientai	44	41
BGI		
BGI 0 (simptomų nėra) arba 1 (minimalūs simptomai)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
BGI 0 (simptomų nėra)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
ŽPSI		
ŽPSI 75 atsakas	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)

PASI 90 atsakas	28 (6,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100 atsakas	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
VDGKI^a		
Pacientai, kurių pradinis VDGKI > 1	(N=39)	(N=36)
VDGKI 0 arba 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a VDGKI: VDGKI yra dermatologinės būklės vertinimo priemonė įvertinti odos sutrikimo poveikį vaikų populiacijos pacientų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei. VDGKI 0 arba 1 rodo, kad poveikio vaiko gyvenimo kokybei nėra.

Krono liga

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti trijų daugelyje centrų atliktų, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki aktyvi Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas [KLAI] įvertintas 220 ar daugiau balų, bet ne daugiau kaip 450 balų imtinai), metu. Klinikinio vystymo programa buvo sudaryta iš dviejų 8 savaitių indukcinio gydymo į veną tyrimų (*UNITI-1* ir *UNITI-2*), po kurių sekė 44 savaitių palaikomojo gydymo leidžiant vaistinių preparatų po oda atsitiktinio nutraukimo tyrimas (*IM-UNITI*) (iš viso 52 gydymo savaitės).

Indukcinio gydymo tyrimuose dalyvavo 1 409 pacientai (*UNITI-1*, n = 769; *UNITI-2*, n = 640). Abiejų indukcinio gydymo tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas (apibūdinamas KLAI įverčio sumažėjimu 100 ar daugiau balų), dalis 6-ąją savaitę. Veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami per abiejų tyrimų 8-ąją savaitę. Buvo leidžiama kartu vartoti geriamuosius kortikosteroidus, imunomodulatorius, aminosalicilatus bei antibiotikus ir 75 % pacientų toliau vartojo bent vieną iš šių vaistinių preparatų. Remiantis abiejų tyrimų duomenimis, pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta 0 savaitę suleisti į veną vienkartinę dozę arba rekomenduojamą maždaug 6 mg/kg apskaičiuotąją dozę (žr. *IMULDOSA* 130 mg koncentrato infuziniam tirpalui PCS 4.2 skyriuje), arba pastovią 130 mg ustekinumabo dozę, arba placebo.

UNITI-1 dalyvavusiems pacientams ankstesnis gydymas TNF α antagonistais buvo neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleravo. Maždaug 48 % pacientų ankstesnis gydymas vienu TNF α antagonistu buvo neveiksmingas, o 52 % pacientų neveiksmingas buvo ankstesnis gydymas 2 ar 3 TNF α antagonistais. Remiantis šio tyrimo duomenimis, 29,1 % pacientų pradinis atsakas buvo nepakankamas (pradinis atsako nebuvimas), 69,4 % pacientų atsakas pasireiškė, bet išnyko (antrinis atsako nebuvimas), ir 36,4 % pacientų gydymo TNF α antagonistais netoleravo.

UNITI-2 dalyvavusiems pacientams bent vienas įprasto gydymo būdas, įskaitant gydymą kortikosteroidais ar imunomodulatoriais, buvo neveiksmingas ir jie arba buvo negydyti TNF α antagonistais (68,6 %), arba anksčiau buvo jais gydyti, bet gydymas TNF α antagonistais buvo neveiksmingas (31,4 %).

Remiantis ir *UNITI-1*, ir *UNITI-2* duomenimis, reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų gydymo ustekinumabu grupėje pasireiškė klinikinis atsakas ir remisija, palyginti su placebo grupe (8 lentelė). Klinikinis atsakas ir remisija ustekinumabu gydytiems pacientams buvo reikšmingi jau nuo 3-čios savaitės ir toliau gerėjo 8-ąją savaitę. Remiantis šių indukcinio gydymo tyrimų duomenimis, didesnis ir stabilesnis veiksmingumas buvo stebėtas apskaičiuotosios dozės grupėje, palyginti su 130 mg dozės grupe, todėl apskaičiuotąją dozę rekomenduojama skirti kaip indukcinijos dozę į veną.

8 lentelė: Klinikinio atsako indukcija ir remisija tyrimų *UNITI-1* ir *UNITI-2* metu

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebas N = 247	Rekomenduo -jama ustekinumab o dozė N = 249	Placebas N = 209	Rekomenduo -jama ustekinumab o dozė N = 209
Klinikinė remisija, 8 savaitė	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a

Klinikinis atsakas (100 balų), 6 savaitė	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinikinis atsakas (100 balų), 8 savaitė	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 balų atsakas, 3 savaitė	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 balų atsakas, 6 savaitė	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinikinė remisija apibrėžiama kaip KLAI balas < 150; klinikinis atsakas yra apibrėžiamas kaip KLAI sumažėjimas bent 100 balų arba buvimas klinikinėje remisijoje

70 balų atsakas yra apibrėžiamas kaip KLAI balų sumažėjimas bent 70 balų

* Anti-TNFα gydymo nesėkmės

** Įprasto gydymo nesėkmės

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Palaikomojo gydymo tyrimo (*IM-UNITI*) metu buvo stebėti 388 pacientai, kuriems 8 savaitę pasireiškė 100 balų klinikinis atsakas į indukciją ustekinumabu *UNITI-1* ir *UNITI-2* tyrimų metu. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirtas palaikomasis gydymas, 44 savaites leidžiant vaistinių preparatą po oda pagal vieną iš planų: arba po 90 mg ustekinumabo kas 8 savaites, arba po 90 mg ustekinumabo kas 12 savaičių, arba placebo (rekomenduojamą dozavimą palaikomajam gydymui žr. 4.2 skyriuje).

Reikšmingai didesnei daliai pacientų gydymo ustekinumabu grupėje 44-ąją savaitę buvo palaikoma klinikinė remisija ir atsakas, palyginti su placebo grupe (žr. 9 lentelę).

9 lentelė: Klinikinio atsako ir remisijos palaikymas *IM-UNITI* tyrimo metu (44-oji savaitė; 52 savaitės nuo gydymo indukcijos doze pradžios)

	Placebas* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabo kas 8 savaites N = 128 [‡]	90 mg ustekinumabo kas 12 savaičių N = 129 [‡]
Klinikinė remisija	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinikinis atsakas	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinikinė remisija be kortikosteroidų	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinikinė remisija pacientams:			
kurie buvo remisijoje palaikomojo gydymo pradžioje	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kurie buvo įtraukti iš tyrimo CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kurie nebuvo gydyti anti-TNFα	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kurie buvo įtraukti iš tyrimo CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinikinė remisija apibrėžiama kaip KLAI balas < 150; klinikinis atsakas yra apibrėžiamas kaip KLAI sumažėjimas bent 100 balų arba buvimas klinikinėje remisijoje

* Placebo grupė buvo sudaryta iš pacientų, kuriems buvo atsakas ustekinumabui ir buvo atsitiktinai paskirti gauti placebo palaikomojo gydymo pradžioje.

[†] Pacientai, kurių klinikinis atsakas į ustekinumabą pradedant palaikomąjį gydymą buvo įvertintas 100 balų.

[‡] Pacientai, kuriems įprastas gydymas, bet ne gydymas TNFα antagonistu, buvo neveiksmingas.

[§] Pacientai, kurie nereagavo į gydymą arba netoleravo gydymo TNFα antagonistu.

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalusis reikšmingumas (p < 0,05)

Remiantis *IM-UNITI* tyrimo duomenimis, 29 iš 129 pacientų atsakas į ustekinumabą nebuvo palaikomas, leidžiant vaistinių preparatą kas 12 savaičių, ir jiems buvo leista pakeisti dozę, kad galėtų vartoti ustekinumabą kas 8 savaites. Atsako išnykimas apibūdinamas Krono ligos aktyvumo indeksu (KLAI) 220 ar daugiau balų ir KLAI padidėjimu, palyginti su pradiniu, 100 ar daugiau balų. Iš jų, 41,4 % pacientų buvo pasiekta klinikinė remisija praėjus 16 savaičių po dozės pakeitimo.

Pacientai, kuriems nebuvo klinikinio atsako į indukciją ustekinumabu *UNITI-1* ir *UNITI-2* indukcijos tyrimų 8-ąją savaitę (476 pacientai), perėjo į palaikomojo gydymo tyrimo neatsitiktinių imčių dalį (*IM-UNITI*) ir tuo laikotarpiu buvo gydyti 90 mg ustekinumabo injekcijomis po oda. Po aštuonių savaičių 50,5 % šių pacientų buvo pasiektas klinikinis atsakas ir jiems toliau buvo leistos palaikomosios dozės kas 8 savaites. Daugumai pacientų, kuriems ir toliau buvo leistos palaikomosios dozės, buvo palaikomas atsakas (68,1 %) ir pasiekta remisija (50,2 %) 44-ąją savaitę (panašiai daliai, kaip ir pradinis atsakas į indukciją ustekinumabu).

Penkiasdešimt vienam iš 131 paciento, kuriems pasireiškė atsakas į indukciją ustekinumabu ir kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į placebo grupę pradedant palaikomojo gydymo tyrimą, atsakas vėliau išnyko ir jiems buvo paskirtos 90 mg ustekinumabo injekcijos po oda kas 8 savaites. Dauguma pacientų, kuriems išnyko atsakas ir buvo atnaujintas ustekinumabo vartojimas, tai padarė per 24 savaites po indukcinės infuzijos. Iš šių 51 paciento, 70,6 % pacientui buvo pasiektas klinikinis atsakas ir 39,2 % klinikinė remisija praėjus 16 savaičių po pirmosios ustekinumabo dozės suleidimo po oda.

Pacientai, kurie baigė *IM-UNITI* tyrimą 44 savaitę, buvo tinkami tęsti gydymą tyrimo pratęsimo metu. Tarp 567 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą ir gydomi ustekinumabu, klinikinė remisija ir atsakas bendrai išliko iki 252 savaitės imtinai ir tiems pacientams, kuriems gydymas TNF buvo neveiksmingas, ir tiems pacientams, kuriems įprastas gydymas buvo neveiksmingas.

Šio tyrimo pratęsimo metu, kai gydymo trukmė buvo iki 5 metų, pacientams, sergantiems Krono liga, jokių naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Endoskopija

Buvo atliktas papildomas tyrimas, kuriuo buvo įvertinti endoskopijos būdu gauti 252 pacientų, kurių pradinis endoskopinis ligos aktyvumas buvo tinkamas, gleivinės vaizdai. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo supaprastinto endoskopuojant diagnozuotos Krono ligos sunkumo balo (angl., *the Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease [SES-CD]*), bendras opų skaičius ir dydžio 5 klubinės ir gaubtinės žarnos segmentuose rodmuo, opų pažeistos gleivinės paviršiaus dalis, bet kokių kitų pažeidimų ir susiaurėjimų ar apribojimų paveiktos gleivinės paviršiaus dalis ir šių pažeidimų pobūdis, palyginti su pradiniais duomenimis. *SES-CD* balo pokytis 8-ąją savaitę po vienkartinės indukcijos dozės suleidimo į veną buvo didesnis ustekinumabo grupėje ($n = 155$, vidutinis pokytis = -2,8), palyginti su placebo grupe ($n = 97$, vidutinis pokytis = -0,7, $p = 0,012$).

Fistulių atsakas

Remiantis pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo susiformavusių nutekėjimo fistulių, pogrupio (8,8 %; $n = 26$) duomenimis, 12 iš 15 (80 %) ustekinumabu gydytų pacientų buvo pasiektas fistulių atsakas per 44 savaites (apibūdinamas 50 % ar didesniu sumažėjimu, palyginti su pradiniu nutekėjimo fistulių skaičiumi indukcijos tyrimo duomenimis), palyginti su 5 iš 11 (45,5 %), vartojusių placebo.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta pagal uždegiminės žarnyno ligos klausimyną (*IBDQ*) ir *SF-36* klausimynus. Remiantis 8-osios savaitės duomenimis, ustekinumabą vartojusiems pacientams buvo stebėtas statistiškai reikšmingai didesnis ir kliniškai reikšmingas *IBDQ* bendrojo balo ir *SF-36* bendrojo psichikos būklės įvertinimo balo pagerėjimas ir *UNITI-1*, ir *UNITI-2* tyrimuose bei *SF-36* fizinės būklės įvertinimo balo pagerėjimas *UNITI-2* tyrime, palyginti su placebo. *IM-UNITI* tyrimo metu toks pagerėjimas paprastai buvo geriau palaikomas 44 savaites gydant ustekinumabu, palyginti su placebo vartojimu. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas bendrai išliko gydymo pratęsimo metu iki 252 savaitės imtinai.

Imunogeninis poveikis

Antikūnai prieš ustekinumabą gali išsivystyti gydymo ustekinumabu metu. Dauguma jų yra neutralizuojantys. Antikūnų prieš ustekinumabą susiformavimas yra susijęs ir su padidėjusiu klirensu, ir su sumažėjusiu ustekinumabo veiksmingumu, išskyrus Krono liga sergančius pacientus, kai nebuvo

pastebėta veiksmingumo sumažėjimo. Nėra akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų prieš ustekinumabą buvimo ir injekcijos vietos reakcijų pasireiškimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ustekinumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis Krono ligos atveju (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vidutinis laikas, per kurį po vienkartinės 90 mg dozės po oda suleidimo atsiranda didžiausia koncentracija sveikų asmenų serume (t_{max}), yra 8,5 paros. Po oda suleidus vienkartinę 45 mg ar 90 mg ustekinumabo dozę pacientams, kurie serga žvyneline, vidutinis t_{max} rodmuo panašus į sveikų asmenų.

Po oda suleidus vienkartinę ustekinumabo dozę, absoliutus biologinis vaistinio preparato prieinamumas pacientų, kurie serga žvyneline, organizme yra 57,2 %.

Pasiskirstymas

Galutinės fazės pasiskirstymo tūrio mediana (V_z) suleidus vienkartinę dozę į veną pacientams, kurie serga žvyneline, yra nuo 57 iki 83 ml/kg.

Biotransformacija

Tikslus ustekinumabo metabolizmo būdas nežinomas.

Eliminacija

Sisteminio klirensa mediana (CL) po vienkartinės ustekinumabo dozės į veną suleidimo pacientams, kurie serga žvyneline, yra nuo 1,99 iki 2,34 ml per parą/kg. Visų žvynelinės ir psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, ustekinumabo pusinės eliminacijos periodo mediana ($t_{1/2}$) pacientų, kurie serga žvyneline, psoriaziniu artritu, Krono liga, organizme yra maždaug 3 savaitės (nuo 15 iki 32 parų). Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, tariamas klirensas (CL/F) ir tariamas pasiskirstymo tūris (V/F) pacientų, kurie serga žvyneline, organizme buvo atitinkamai 0,465 l per parą ir 15,7 l. Ustekinumabo CL/F nepriklauso nuo lyties. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė tendencijas, kad ustekinumabo klirensas pacientams, kurių organizme nustatyti teigiami antikūnai, padidėja.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Pacientams, kurie serga žvyneline, į veną suleidus vienkartinę nuo 0,09 mg/kg iki 4,5 mg/kg dozę arba po oda suleidus vienkartinę nuo maždaug 24 mg iki 240 mg dozę, ustekinumabo sisteminė ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėja maždaug proporcingai dozei.

Vienkartinė dozė, palyginti su kartotinėmis dozėmis

Po oda vartojant vienkartinę arba kartotines vaistinio preparato dozes, paprastai galima numatyti ustekinumabo koncentracijos serume kitimą laiko atžvilgiu. Pacientams, sergantiems žvyneline, ustekinumabo pusiausvyros apykaitos koncentracijos serume atsiranda 28-tą savaitę po pirmųjų dozių po oda 0, 4-tą ir toliau kas 12 savaičių suleidimo. Pusiausvyros apykaitos koncentracijos mediana yra nuo 0,21 µg/ml iki 0,26 µg/ml (45 mg) ir nuo 0,47 µg/ml iki 0,49 µg/ml (90 mg). Leidžiant vaistinį preparatą kas 12 savaičių, ustekinumabo kaupimosi serume bėgant laikui nenustatyta.

Remiantis Krono liga sergančių pacientų duomenimis, po maždaug 6 mg/kg dozės suleidimo į veną, pradedant nuo 8-osios savaitės, po oda buvo leidžiamos 90 mg ustekinumabo palaikomosios dozės kas 8 arba 12 savaičių. Ustekinumabo pusiausvyros apykaitos koncentracijos buvo pasiektos pradėjus leisti antrąją palaikomąją dozę. Leidžiant 90 mg ustekinumabo kas 8 ar kas 12 savaičių, mažiausiųjų pusiausvyros apykaitos ustekinumabo koncentracijų medianos kitimo sritys pacientų, sergančių Krono liga, organizme buvo atitinkamai nuo 1,97 µg/ml iki 2,24 µg/ml ir nuo 0,61 µg/ml iki 0,76 µg/ml.

Kūno svorio įtaka farmakokinetikai

Populiacijos farmakokinetikos analizės, kuriai buvo naudoti žvyneline sergančių pacientų duomenys, duomenimis, didžiausią įtaką ustekinumabo klirensui turi kūno svoris. CL/F mediana pacientų, kurie sveria > 100 kg, organizme buvo maždaug 55 % didesnis, palyginti su pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg. V/F mediana pacientų, kurie sveria > 100 kg, organizme buvo maždaug 37 % didesnis, palyginti su pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg. Didelį svorį turinčių (> 100 kg) pacientų ustekinumabo koncentracijų serume mediana 90 mg grupėje buvo panaši į mažesnio svorio (≤ 100 kg) pacientų 45 mg grupėje. Panašūs duomenys buvo gauti, atlikus patvirtinamąją farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizę, kuriai buvo naudoti psoriaziniu artritu sergančių pacientų duomenys.

Dozavimo dažnumo koregavimas

Remiantis stebėtais duomenimis ir populiacijos FK analizėmis tarp Krono liga sergančių pacientų, randomizuotų tiriamųjų, kuriems dingo atsakas į gydymą, per tam tikrą laiką kraujo serume buvo mažesnės ustekinumabo koncentracijos lyginant su tiriamaisiais, kuriems atsakas nedingo. Krono liga sergantiems pacientams dozės koregavimas nuo 90 mg kas 12 savaičių iki 90 mg kas 8 savaites buvo susijęs su mažiausių ustekinumabo koncentracijų kraujo serume padidėjimu su kartu padidėjusiu veiksmingumu.

Ypatingos populiacijos

Farmakokinetikos duomenų apie pacientus, kurie serga inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimu, nėra. Specialių tyrimų su senyvais pacientais neatlikta.

Apskritai ustekinumabo farmakokinetika psoriaze sergančių azijiečių ir neazijiečių pacientų organizmuose buvo panaši.

Remiantis pacientų, sergančių Krono liga, duomenimis, ustekinumabo klirenso kintamumas priklausė nuo kūno masės, albuminų koncentracijos serume, lyties ir aptiktų ar neaptiktų antikūnų prieš ustekinumabą, o kūno masė buvo pagrindinis lydinčiasis kintamasis, veikiantis pasiskirstymo tūrį. Be to, sergančiųjų Krono liga klirensas buvo veikiamas C reaktyvaus baltymo, to, ar pacientas buvo patyręs gydymo TNF antagonistu nesėkmę, ir rasės (azijietis ar ne azijietis). Šių lydinčių kintamųjų įtaka buvo apie ±20 % įprastos ar referencinės atitinkamų FK parametrų vertės, todėl šiems lydinčiams kintamiesiems dozės koregavimas nėra būtinas. Kartu vartojami imunomodulatoriai nedarė reikšmingos įtakos ustekinumabo pasiskirstymui.

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, požymių, kurie rodytų rūkymo ar alkoholio vartojimo įtaką ustekinumabo farmakokinetikai, nepastebėta.

Ustekinumabo koncentracijos žvyneline sergančių vaikų populiacijos pacientų nuo 6 iki 17 metų, vartojančių rekomenduojamą, pagal kūno masę apskaičiuotą vaistinio preparato dozę, serume bendrai buvo panašios į koncentracijas žvyneline sergančių suaugusiųjų populiacijos pacientų, gydytų suaugusiųjų doze. Ustekinumabo koncentracijos žvyneline sergančių vaikų populiacijos 12-17 metų amžiaus pacientų (CADMUS tyrime), gydytų puse rekomenduojamos, pagal kūno masę apskaičiuotos vaistinio preparato dozės, serume dažniausiai buvo mažesnės už suaugusiųjų koncentracijas.

CYP450 fermentų reguliavimas

IL-12 ar IL-23 poveikiai reguliuojant CYP450 fermentus buvo įvertinti *in vitro* tyrime, kurio metu buvo naudojamos žmogaus kepenų ląstelės. Tyrimas parodė, kad IL-12 ir (arba) IL-23, esant jų koncentracijai 10 ng/ml, nekeitė žmogaus CYP450 fermentų (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 arba 3A4) aktyvumo (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui (t. y. toksinio poveikio organams) nerodo. Toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su *cynomolgus* beždžionėmis duomenimis, nei nepageidaujamo poveikio patinų vislumui, nei sklaidos sutrikimų ar toksinio

poveikio vystymuisi nenustatyta. Vartojant IL-12/23 antikūnų analogus pelėms, nebuvo stebėta nepageidaujamo poveikio patelių vislumo rodikliams.

Tyrimų su gyvūnais metu vartojant iki maždaug 45 kartų didesnes dozes už didžiausią vaistinio preparato dozę, kurią numatyta skirti žvyneline sergantiems pacientams, padidėjo didžiausia vaistinio preparato koncentracija beždžionių serume, kuri buvo daugiau kaip 100 kartų didesnė nei žmogaus organizme.

Kancerogeninio poveikio tyrimų su ustekinumabu neatlikta, nes nėra tinkamo modelio antikūnams, kuriems būdingas kryžminis reaktyvumas graužikų IL-12/23 p40.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochlorido monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
2 metai

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
2 metai

Atskiri užpildyti švirkštai gali būti laikomi kambario temperatūroje iki 30 °C ilgiausiai iki 30 dienų gamintojo dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos. Reikia ant išorinės dėžutės tam skirtose vietose užrašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą yra išimamas iš šaldytuvo ir išmetimo datą. Išmetimo data negali būti vėlesnė, nei ant dėžutės nurodytas tinkamumo laikas. Jeigu švirkštas jau buvo laikytas kambario temperatūroje (iki 30 °C), jo negalima dėti atgal į šaldytuvą. Jeigu kambario temperatūroje laikomas švirkštas nėra panaudojamas per 30 dienų arba iki tinkamumo laiko pabaigos, priklausomai nuo to, kuris laikas yra ankstesnis, švirkštą reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jei reikia, atskirus užpildytus švirkštus galima laikyti kambario temperatūroje iki 30 °C (žr. 6.3 skyrių).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,5 ml tirpalo yra I tipo stiklo 1 ml talpos švirkšte su tvirtai uždėta nerūdijančio plieno 29-ojo kalibro adata, prailgintomis pirštų atramomis ir adatos dangteliu su elastomeriniu adatos skydeliu bei plastikiniu standžiu adatos skydeliu. Švirkšte yra įmontuota automatinė adatos apsauga.

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 ml tirpalo yra I tipo stiklo 1 ml talpos švirkšte su tvirtai uždėta nerūdijančio plieno 29-ojo kalibro adata, prailgintomis pirštų atramomis ir adatos dangteliu su elastomeriniu adatos skydeliu bei plastikiniu standžiu adatos skydeliu. Švirkšte yra įmontuota automatinė adatos apsauga

IMULDOSA pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakone arba užpildytame švirkšte esančio IMULDOSA tirpalo negalima kratyti. Prieš vartojant po oda, reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių, ir įvertinti, ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalas yra bespalvis ar gelsvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis. Tokia išvaizda nėra neįprasta baltymų tirpalams. Jeigu tirpalo spalva pakitusi arba tirpalas drumstas, arba yra svetimkūnių, vaistinio preparato vartoti negalima. Prieš vartojant, IMULDOSA reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos). Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelyje.

IMULDOSA sudėtyje nėra konservantų. Taigi švirkšte likusių vaistinio preparato likučių vartoti negalima. Tiekiami IMULDOSA sterilūs vienkartinio vartojimo užpildyti švirkštai. Švirkšto ir adatos niekada nenaudokite pakartotinai. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 12 gruodis 2024

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

STgen Bio Co., Ltd
45, Jisikgiban-ro, Yeonsu-gu,
Incheon-si
Korėjos Respublika

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o. ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Lenkija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (130 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMULDOSA 130 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ustekinumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 26 ml tirpalo yra 130 mg ustekinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio etilendiamino tetraacto rūgštis dihidratas, L-histidinas, L-histidino hidrochlorido monohidratas, L-metioninas, polisorbato 80, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
130 mg/26 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1872/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ (130 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

IMULDOSA 130 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ustekinumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 26 ml tirpalo yra 130 mg ustekinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio etilendiamino tetraacto rūgštis dihidratas, L-histidinas, L-histidino hidrochlorido monohidratas, L-metioninas, polisorbato 80, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
130 mg/26 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Praskiedus leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1872/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO KARTONO DĖŽUTĖ (45 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ustekinumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml tirpalo yra 45 mg ustekinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, L-histidinas, L-histidino hidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
45 mg/0,5 ml
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kratyti.
Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Išmetimo data, jei laikoma kambario temperatūroje: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 30 °C) iki 30 dienų, bet ne ilgiau nei ant pakuotės nurodytas tinkamumo laikas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1872/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

IMULDOSA 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ (45 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas
ustekinumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

45 mg/0,5 ml

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO PAKUOTĖ (45 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas
ustekinumabum
s.c.

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

45 mg/0,5 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO KARTONO DĖŽUTĖ (90 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ustekinumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 90 mg ustekinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, L-histidinas, L-histidino hidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
90 mg/1 ml
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kratyti.
Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Išmetimo data, jei laikoma kambario temperatūroje: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gali būti laikoma kambario temperatūroje (iki 30 °C) iki 30 dienų, bet ne ilgiau nei ant pakuotės nurodytas tinkamumo laikas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1872/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

IMULDOSA 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ (90 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas
ustekinumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

90 mg/1 ml

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO PAKUOTĖ (90 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas
ustekinumabum
s.c.

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

90 mg/1 ml

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IMULDOSA 130 mg koncentratas infuziniam tirpalui ustekinumabas (*ustekinumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Šis pakuotės lapelis skirtas vaistą vartojančiam asmeniui.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IMULDOSA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IMULDOSA
3. Kaip vartoti IMULDOSA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IMULDOSA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IMULDOSA ir kam jis vartojamas

Kas yra IMULDOSA

IMULDOSA sudėtyje yra veikliosios medžiagos ustekinumabo, kuris yra monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai yra baltymai, kurie organizme atpažįsta tam tikrus baltymus ir specifiskai prie jų prisijungia.

IMULDOSA priklauso vaistų, vadinamų imunosupresantais, grupei. Šie vaistai veikia silpnindami dalį imuninės sistemos.

Kam vartojama IMULDOSA

IMULDOSA vartojamas gydyti šias uždegimines ligas:

- vidutinio sunkumo ar sunkiai Krono ligai gydyti suaugusiesiems

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate Krono liga, Jums pirmiausiai skirs kitų vaistų. Jeigu Jūsų atsakas į šiuos vaistus nebus pakankamai geras arba Jūs jų netoleruosite, Jūsų ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums gali būti paskirtas IMULDOSA.

2. Kas žinotina prieš vartojant IMULDOSA

IMULDOSA vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija ustekinumabui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate aktyvia infekcine liga** ir gydytojas mano, kad ji yra svarbi.

Jeigu abejojate, ar yra anksčiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti IMULDOSA pasitarkite su gydytoju ar vaistininku. Prieš vartojant vaistą, gydytojas patikrins Jūsų sveikatą. Kiekvieną kartą prieš vartojant vaistą būtinai pasakykite gydytojui apie visas ligas, kuriomis sergate. Taip pat pasakykite savo gydytojui, jeigu neseniai bendravote su koku nors žmogumi, kuris gali sirgti tuberkulioze. Jūsų gydytojas ištirs Jus ir atliks tuberkuliozės mėginį prieš paskirdamas Jums IMULDOSA. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra tuberkuliozės rizika, Jums gali būti paskirti vaistai tuberkuliozei gydyti.

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

IMULDOSA gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines reakcijas ir infekcijas. Vartodami IMULDOSA turite stebėti, ar neatsiranda tam tikrų ligos požymių. Žr. 4 skyriaus dalį „Sunkūs šalutiniai poveikiai“, kur pateikiamas pilnas šių šalutinių poveikių sąrašas.

Prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasakykite gydytojui:

- **Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija** vartojant IMULDOSA. Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo.
- **Jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, IMULDOSA, susilpnina imuninę sistemą. Dėl to gali padidėti vėžio rizika.
- **Jeigu kada nors vartojote kitų biologinių vaistų (vaistų, pagamintų iš biologinės kilmės medžiagos ir vartojamų injekcijos forma) psoriazei gydyti** – gali būti didesnė vėžio rizika.
- **Jeigu sergate arba neseniai sirgote infekcine liga arba Jums yra kokių nors nenormalių angų odoje (fistulių).**
- **Jeigu Jums atsirado bet kokių naujų arba besikeičiančių pažeidimų** žvynelinės paveiktos ar sveikos odos srityse.
- **Jei Jums taikomas bet kuris kitoks žvynelinės ir (arba) psoriazinio artrito gydymas** – toks, kaip kiti imunosupresantai ar fototerapija (kai Jūsų kūnas gydomas tam tikra ultravioletinių (UV) spindulių rūšimi). Šie gydymo būdai kartu vartojant IMULDOSA taip pat gali susilpninti imuninės sistemos dalį. Šių gydymo būdų taikymas vienu metu nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų pavojus.
- **Jeigu Jums taikomos ar buvo taikytos injekcijos alergijai gydyti** – nežinoma, ar IMULDOSA gali jas paveikti.
- **Jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis** – Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.

Jeigu abejojate, ar yra anksčiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku

Gydymo ustekinumabu metu kai kuriems pacientams pasireiškė į vilkligę panašių reakcijų, įskaitant odos vilkligę ar į vilkligę panašų sindromą. Jeigu Jums saulės veikiamose odos vietose arba kartu su sąnarių skausmais pasireiškė raudonas, iškilęs, žvynuotas (pleiskanojantis) išbėrimas, kartais su tamsesniais kraštais, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Širdies priepuolis ir insultas

Tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais, kurie buvo gydyti ustekinumabu, metu buvo pastebėtas širdies priepuolio ir insulto pasireiškimas. Gydytojas Jus reguliariai tikrins dėl širdies ligos ir insulto rizikos veiksnių, siekdamas užtikrinti, kad jie būtų tinkamai gydomi. Nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškė krūtinės skausmas, silpnumas ar neįprastas pojūtis vienoje kūno pusėje, veido suglebimas arba kalbos ar regėjimo sutrikimai.

Vaikams ir paaugliams

IMULDOSA nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems Krono liga, nes tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai, vakcinos ir IMULDOSA

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.

- Jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant IMULDOSA, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis).
- Jeigu IMULDOSA vartojote nėštumo metu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, įskaitant gyvasias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), pasakykite kūdikio gydytojui apie gydymą IMULDOSA. Jei nėštumo metu vartojote IMULDOSA, Jūsų kūdikio nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis pirmus dvylika mėnesių po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja daryti kitaip.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Didesnės įgimtų formavimosi ydų rizikos kūdikiams, kurie gimdoje buvo paveikti Imuldosa, stebėta nebuvo. Tačiau Imuldosa vartojimo patirties nėščioms moterims yra nedaug. Todėl nėštumo metu reikia vengti vartoti Imuldosa.
- Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patars vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Imuldosa ir bent 15 savaičių po gydymo Imuldosa pabaigos.
- Imuldosa gali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Imuldosa, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė infekcijos rizika.
- Prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, svarbu pasakyti kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Imuldosa. Jei nėštumo metu vartojote Imuldosa, pirmus dvylika mėnesių po gimimo Jūsų kūdikio nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis, tokiomis kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), nebent kūdikio gydytojas rekomenduoja elgtis kitaip.
- Labai mažais kiekiais ustekinumabo gali patekti į motinos pieną. Pasitarkite su gydytoju, jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar žindysite, ar vartosite Imuldosa. Žindyti ir kartu vartoti Imuldosa negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

IMULDOSA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

IMULDOSA sudėtyje yra polisorbatų

Kiekviename IMULDOSA tūrio vienetu yra 11,1 mg polisorbato 80, tai atitinka 14 mg 130 mg dozėje. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

IMULDOSA sudėtyje yra natrio

IMULDOSA dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau prieš Jums leidžiant Jums IMULDOSA, jis bus sumaišytas su tirpalu, kurio sudėtyje yra natrio. Jeigu Jums yra sumažintas druskos kiekis maiste, pasitarkite su gydytoju.

3. Kaip vartoti IMULDOSA

IMULDOSA reikia vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi Krono ligos diagnozavimo ir gydymo patirties.

IMULDOSA 130 mg koncentratas infuziniams tirpalui turi būti skiriamas gydytojo, kuris sulašins į rankoje esančią veną (intraveninę infuziją) ne greičiau kaip per vieną valandą. Būtinai aptarkite su gydytoju, kada turite leisti vaistą ir kada turite lankytis pas gydytoją.

Kiek IMULDOSA leisti

Gydytojas nuspręs, kokios IMULDOSA dozės Jums reikia ir kiek laiko reikės vartoti šį vaistą.

18 metų ar vyresniems suaugusiems

- Gydytojas apskaičiuos rekomenduojamą infuzijos į veną dozę pagal Jūsų kūno svorį.

Jūsų kūno svoris	Dozė
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Kitą 90 mg IMULDOSA injekcijos po oda (poodinės injekcijos) dozę reikia leisti praėjus 8 savaitėms po pradinės dozės į veną, vėliau vaistą reikia leisti kas 12 savaičių.

Kaip vartoti IMULDOSA

- Pirmoji IMULDOSA dozė Krono ligai gydyti yra leidžiama gydytojo, sulašinant į rankos veną (intraveninė infuzija).

Jeigu kyla kokių nors klausimų, kaip leidžiama IMULDOSA, kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti IMULDOSA

Jeigu pamiršote ar praleidote vizitą, kurio metu turėjote gauti dozę, kreipkitės į gydytoją, kad susitartumėte dėl susitikimo.

Nustojus vartoti IMULDOSA

IMULDOSA vartojimą nutraukti nėra pavojinga. Vis dėlto, jei nustosite vartoti, gali atsinaujinti simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkus šalutinis poveikis, kuriam gali prireikti skubaus gydymo.

Alerginės reakcijos – jas gali prireikti skubiai gydyti. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar kvieskite greitąją pagalbą, jei pastebėsite bet kokį iš toliau nurodytų požymių.

- Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksija) vartojantiems IMULDOSA būna retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų). Tarp jų požymių būna:
 - Pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas.
 - Žemas kraujospūdis, kuris gali sukelti galvos svaigimą ar svaigulį.
 - Veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas.
- Tarp dažnų alerginės reakcijos požymių yra odos išbėrimas ir dilgėlinė (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Su infuzija susijusios reakcijos – jeigu gydotės nuo Krono ligos, pirmoji IMULDOSA dozė suleidžiama lašinant į veną (intraveninė infuzija). Kai kuriems pacientams infuzijos metu pasireiškė sunkios alerginės reakcijos.

Buvo pranešimų apie ustekinumabą vartojusiems pacientams retais atvejais pasireiškusių alerginę plaučių reakciją ir plaučių uždegimą. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsirado tokie simptomai, kaip kosulys, dusulys ir karščiavimas.

Jei Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija, gydytojas gali nuspręsti daugiau Jums IMULDOSA neskirti.

Infekcijos – jas gali prireikti skubiai gydyti. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėsite bet kurį iš šių požymių.

- Nosies ir gerklės infekcinės ligos arba peršalimas pasireiškia dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

- Krūtinės infekcijos yra nedažnos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Poodinio audinio uždegimas (celiulitas) pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Juostinė pūslelinė (skausmingo išbėrimo su pūslelėmis rūšis) pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

IMULDOSA gali mažinti Jūsų gebėjimą kovoti su infekcijomis. Kai kurios infekcijos gali pasunkėti ir gali apimti virusų, grybelių, bakterijų (įskaitant tuberkuliozę) arba parazitų sukeltas infekcijas, įskaitant infekcijas, kurios dažniausiai pasireiškia žmonėms, kurių susilpnėjusi imuninė sistema (oportunistinės infekcijos). Buvo pranešimų apie ustekinumabu gydytiems pacientams pasireiškusias oportunistines galvos smegenų infekcijas (encefalitą, meningitą), plaučių infekcijas ir akių infekcijas.

Vartodami IMULDOSA stebėkite, ar neatsiranda infekcijos požymiai, tokie kaip:

- karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, prakaitavimas naktimis, svorio kritimas;
- nuovargis ar kvėpavimo pasunkėjimas; nepraeinantis kosulys;
- šilta, paraudusi ir skausminga oda arba skausmingas odos išbėrimas su pūslelėmis;
- deginimo pojūtis šlapinantis;
- viduriavimas;
- regėjimo sutrikimas arba regėjimo praradimas;
- galvos skausmas, kaklo sustingimas, jautrumas šviesai, pykinimas arba minčių susipainiojimas.

Tuoj pat pasakykite gydytojui, jei pastebėsite bet kurį iš šių infekcijos požymių. Tai gali būti infekcijų, tokių kaip krūtinės infekcijos, odos infekcijos, juostinė pūslelinė arba oportunistinės infekcijos, kurios gali sukelti sunkias komplikacijas, požymiai. Pasakykite gydytojui, jeigu esate užsikrėtę infekcija, kuri neišnyks arba pasikartoja. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs neturite vartoti IMULDOSA, kol nepaėjo infekcija. Taip pat pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra atvirų žaizdų ar opų, nes jos gali infekuotis.

Odos lupimasis – didelių kūno plotų odos raudonio ir lupimosi padidėjimas gali būti eritroderminės žvynelinės arba eksfoliacinio dermatito, kurie yra sunkios odos būklės, simptomai. Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių požymių, turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui.

Kiti šalutiniai poveikiai

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Viduriavimas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Nuovargis.
- Apsvaigimo pojūtis.
- Galvos skausmas.
- Niežėjimas (niežulys).
- Nugaros, raumenų ar sąnarių skausmas.
- Gerklės skausmas.
- Injekcijos vietos paraudimas ir skausmas.
- Sinusų infekcija.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Dantų infekcijos.
- Grybelinė makšties infekcija.
- Depresija.
- Užsikimšusi arba užgulta nosis.

- Kraujavimas, sumušimai (mėlynės), sukietėjimas, patinimas ir niežulys injekcijos vietoje.
- Silpnumas.
- Nusileidęs vokas ir sudribę raumenys vienoje veido pusėje (veido paralyžius arba Belo paralyžius), kuris paprastai būna laikinas.
- Žvynelinės pokyčiai, pasireiškiantys paraudimu ir naujomis mažomis, geltonomis ar baltomis odos pūslelėmis, kurios kartais pasireiškia kartu su karščiavimu (pustulinė žvynelinė).
- Odos lupimasis sluoksniais (odos eksfoliacija).
- Aknė.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Didelių kūno plotų odos raudonis ir lupimasis, kurie gali būti niežtintys ar skausmingi (eksfoliacinis dermatitas). Panašūs simptomai kartais išsivysto kaip natūralus žvynelinės simptomų pokytis (eritroderminė žvynelinė).
- Smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, galintis sukelti odos išbėrimą smulkiais raudonais ar violetiniais gumbais, su karščiavimu ar sąnarių skausmu (vaskulitas).

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- Odos pūsles, kurios gali būti raudonos, niežtinčios ir skausmingos (pūslinis pemfigoidas).
- Odos vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (saulės veikiamose odos vietose arba kartu su sąnarių skausmais pasireiškiantis raudonas, iškilęs, žvynuotas (pleiskanojantis) išbėrimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IMULDOSA

- IMULDOSA 130 mg koncentratas infuziniam tirpalui yra skiriamas ligoninėje arba klinikoje ir pacientams nereikia jo laikyti ar tvarkyti.
- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- IMULDOSA flakonų kratyti negalima. Ilgą laiką stipriai kratant, vaistas gali sugesti.

Šio vaisto vartoti negalima

- Jeigu pasibaigęs ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytas tinkamumo laikas. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Jeigu pakitusi tirpalo spalva, tirpalas drumstas arba jame yra svetimkūnių (žr. 6 skyriaus dalyje „IMULDOSA išvaizda ir kiekis pakuotėje“).
- Jeigu žinote, kad tirpalas buvo, arba manote, kad galėjo būti karštoje arba labai šaltoje aplinkoje (pvz., atsitiktinai buvo užšaldytas arba kaitinamas).
- Jeigu vaistas buvo stipriai kratomas.
- Jeigu pažeistas sandarus uždoris.

IMULDOSA flakono turinys vartojamas tik vieną kartą. Flakone ir švirkšte likusį nesuvartotą ar praskiestą infuzinį tirpalą reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IMULDOSA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ustekinumabas. Kiekvienne flakone 26 ml yra 130 mg ustekinumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio etilendiamino tetraacto rūgšties dihidratas (E385), L-histidinas, L-histidino hidrochlorido monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 80 (E433), sacharozė ir injekcinis vanduo.

IMULDOSA išvaizda ir kiekis pakuotėje

IMULDOSA yra bespalvis ar gelsvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis koncentratas infuziniam tirpalui. Viena vienkartinė vaisto dozė yra 30 ml talpos stiklo flakone kartono dėžutėje. Kiekvienne flakone yra 26 ml koncentrato infuziniam tirpalui, kuriame yra 130 mg ustekinumabo.

Registruotojas

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

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Lenkija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Atsekamumas:

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Praskiedimo instrukcija

IMULDOSA koncentratas infuziniam tirpalui turi būti skiedžiamas, ruošiamas ir leidžiamas sveikatos priežiūros specialistų, laikantis aseptinių sąlygų.

1. IMULDOSA dozę ir flakonų skaičių reikia apskaičiuoti pagal paciento svorį (žr. 3 skyrių 1 lentelę). Kiekviename 26 ml IMULDOSA flakone yra 130 mg ustekinumabo.
2. Iš 250 ml infuzinio maišelio ištraukite ir išpilkite tokį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo kiekį, kuris atitinka reikiamą pridėti IMULDOSA kiekį (kiekvienam IMULDOSA flakonui reikia išpilti 26 ml natrio chlorido, 2 flakonams - išpilkite 52 ml, 3 flakonams - išpilkite 78 ml, 4 flakonams - išpilkite 104 ml).
3. Iš kiekvieno flakono reikia ištraukti 26 ml IMULDOSA ir pridėti į 250 ml infuzinį maišelį. Galutinis kiekis infuzijos maišelyje turi būti 250 ml. Švelniai sumaišyti.
4. Praskiestą tirpalą prieš vartojimą apžiūrėti. Nevartoti, jeigu yra nepermatomų dalelių, pakitusi spalva arba yra svetimkūnių.
5. Praskiestą tirpalą infuzuoti ne trumpiau kaip per vieną valandą. Praskiedus, infuzinis tirpalas turi būti suvartotas per 24 valandas po praskiedimo infuziniame maišelyje.
6. Naudokite tik infuzijos rinkinį su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymus jungiančiu (porų dydis 0,2 mikrometro) vidiniu filtru.
7. Kiekvienas flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir nesuvartotą vaistinį preparatą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Laikymas

Jei reikia, praskiestą infuzinį tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje. Infuziją reikia baigti per 24 valandas po praskiedimo infuziniame maišelyje. Negalima užšaldyti.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IMULDOSA 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ustekinumabas (*ustekinumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Šis pakuotės lapelis skirtas vaistą vartojančiam asmeniui. Prašome įdėmiai perskaityti šį pakuotės lapelį, jeigu esate vaiko tėvas ar globėjas, kuris vaikui suleis IMULDOSA.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IMULDOSA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IMULDOSA
3. Kaip vartoti IMULDOSA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IMULDOSA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IMULDOSA ir kam jis vartojamas

Kas yra IMULDOSA

IMULDOSA sudėtyje yra veikliosios medžiagos ustekinumabo, kuris yra monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūniai yra baltymai, kurie organizme atpažįsta tam tikrus baltymus ir specifiskai prie jų prisijungia.

IMULDOSA priklauso vaistų, vadinamų imunosupresantais, grupei. Šie vaistai veikia silpnindami dalį imuninės sistemos.

Kam vartojama IMULDOSA

IMULDOSA vartojamas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- plokštelinei žvynelinei – suaugusiesiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams;
- psoriaziniam artritui – suaugusiesiems;
- vidutinio sunkumo ar sunkiai Krono ligai – suaugusiesiems.

Plokštelinė žvynelinė

Plokštelinė žvynelinė yra odos būklė, sukelianti uždegimą ir pažeidžianti odą ir nagus. IMULDOSA mažina uždegimą ir kitus ligos simptomus.

IMULDOSA vartojama gydyti suaugusius, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kurie negali vartoti ciklosporino, metotreksato arba fototerapijos, ar jei toks gydymas nepadeda.

IMULDOSA vartojamas 6 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kurie negali toleruoti fototerapijos ar kito sisteminio gydymo, ar kai šie gydymo metodai yra neveiksmingi.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra sąnarių uždegiminė liga, kuri dažniausiai būna kartu su žvyneline. Jeigu sergate aktyviu psoriaziniu artritu, pirmiausia Jums bus paskirti kitokie vaistai. Jeigu Jūsų organizmo reakcija į šiuos vaistus bus nepakankamai gera, Jums gali būti paskirtas IMULDOSA, siekiant:

- sumažinti Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- pagerinti Jūsų fizinę funkciją;
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate Krono liga, Jums pirmiausiai skirs kitų vaistų. Jeigu Jūsų atsakas į šiuos vaistus nebus pakankamai geras arba Jūs jų netoleruosite, Jūsų ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums gali būti paskirtas IMULDOSA.

2. Kas žinotina prieš vartojant IMULDOSA

IMULDOSA vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija ustekinumabui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate aktyvia infekcine liga** ir gydytojas mano, kad ji yra svarbi.

Jeigu abejojate, ar yra anksčiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti IMULDOSA pasitarkite su gydytoju ar vaistininku. Kiekvieną kartą prieš vartojant vaistą, gydytojas patikrins Jūsų sveikatą. Kiekvieną kartą prieš vartojant vaistą būtinai pasakykite gydytojui apie visas ligas, kuriomis sergate. Taip pat pasakykite savo gydytojui, jeigu neseniai bendravote su koku nors žmogumi, kuris gali sirgti tuberkulioze. Jūsų gydytojas ištirs Jus ir atliks tuberkuliozės mėginį prieš paskirdamas Jums IMULDOSA. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra tuberkuliozės rizika, Jums gali būti paskirti vaistai tuberkuliozei gydyti.

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

IMULDOSA gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines reakcijas ir infekcijas. Vartodami IMULDOSA turite stebėti, ar neatsiranda tam tikrų ligos požymių. Žr. 4 skyriaus dalį „Sunkūs šalutiniai poveikiai“, kur pateikiamas pilnas šių šalutinių poveikių sąrašas.

Prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasakykite gydytojui:

- **Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija** vartojant IMULDOSA. Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo.
- **Jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, IMULDOSA, susilpnina imuninę sistemą. Dėl to gali padidėti vėžio rizika.
- **Jeigu kada nors vartojote kitų biologinių vaistų (vaistų, pagamintų iš biologinės kilmės medžiagos ir vartojamų injekcijos forma) psoriazei gydyti** – gali būti didesnė vėžio rizika.
- **Jeigu sergate arba neseniai sirgote infekcine liga.**
- **Jeigu Jums atsirado bet kokių naujų arba besikeičiančių pažeidimų** žvynelinės paveiktos ar sveikos odos srityse.
- **Jei Jums taikomas bet kuris kitoks žvynelinės ir (arba) psoriazinio artrito gydymas** – toks, kaip kiti imunosupresantai ar fototerapija (kai Jūsų kūnas gydomas tam tikra ultravioletinių (UV) spindulių rūšimi). Šie gydymo būdai kartu vartojant IMULDOSA taip pat gali susilpninti imuninės sistemos dalį. Šių gydymo būdų taikymas vienu metu nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų pavojus.

- **Jeigu Jums taikomos ar buvo taikytos injekcijos alergijai gydyti** – nežinoma, ar IMULDOSA gali jas paveikti.
- **Jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis** – Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.

Jeigu abejojate, ar yra anksčiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku

Gydymo ustekinumabu metu kai kuriems pacientams pasireiškė į vilkligę panašių reakcijų, įskaitant odos vilkligę ar į vilkligę panašų sindromą. Jeigu Jums saulės veikiamose odos vietose arba kartu su sąnarių skausmais pasireiškė raudonas, iškilęs, žvynuotas (pleiskanojantis) išbėrimas, kartais su tamsesniais kraštais, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Širdies priepuolis ir insultas

Tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais, kurie buvo gydyti ustekinumabu, metu buvo pastebėtas širdies priepuolio ir insulto pasireiškimas. Gydytojas Jus reguliariai tikrins dėl širdies ligos ir insulto rizikos veiksnių, siekdamas užtikrinti, kad jie būtų tinkamai gydomi. Nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškė krūtinės skausmas, silpnumas ar neįprastas pojūtis vienoje kūno pusėje, veido suglebimas arba kalbos ar regėjimo sutrikimai.

Vaikams ir paaugliams

IMULDOSA nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems žvyneline, arba jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems psoriaziniu artritu ir Krono liga, nes tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai, vakcinos ir IMULDOSA

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant IMULDOSA, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis).
- Jeigu IMULDOSA vartojote nėštumo metu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, įskaitant gyvasias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), pasakykite kūdikio gydytojui apie gydymą IMULDOSA. Jei nėštumo metu vartojote IMULDOSA, Jūsų kūdikio nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis pirmus dvylika mėnesių po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja daryti kitaip.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Didesnės įgimtų formavimosi ydų rizikos kūdikiams, kurie gimdoje buvo paveikti Imuldosa, stebėta nebuvo. Tačiau Imuldosavartojimo patirties nėščioms moterims yra nedaug. Todėl nėštumo metu reikia vengti vartoti Imuldosa.
- Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patars vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Imuldosair bent 15 savaičių po gydymo Imuldosapabaigos.
- Imuldosagali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Imuldosa, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė infekcijos rizika.
- Prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, svarbu pasakyti kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Imuldosa. Jei nėštumo metu vartojote Imuldosa, pirmus dvylika mėnesių po gimimo Jūsų kūdikio nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis, tokiomis kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), nebent kūdikio gydytojas rekomenduoja elgtis kitaip.
- Labai mažais kiekiais ustekinumabo gali patekti į motinos pieną. Pasitarkite su gydytoju, jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar žindysite, ar vartosite Imuldosa. Žindyti ir kartu vartoti Imuldosa negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

IMULDOSA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

IMULDOSA sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename IMULDOSA tūrio vienetu yra 0,02 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,02 mg 45 mg dozėje.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti IMULDOSA

IMULDOSA reikia vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi būklių, kurioms skiriama IMULDOSA, gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Būtinai aptarkite su gydytoju, kada turite leisti vaistą ir kada turite lankytis pas gydytoją.

Kiek IMULDOSA leisti

Gydytojas nuspręs, kokios IMULDOSA dozės Jums reikia ir kiek laiko reikės vartoti šį vaistą.

18 metų ar vyresniems suaugusiems

Žvynelinė ar psoriazinis artritas

- Rekomenduojama pradinė dozė yra 45 mg IMULDOSA. Pacientai, kurie sveria daugiau kaip 100 kilogramų (kg), vietoj 45 mg gali pradėti nuo 90 mg dozės.
- Kitą dozę reikia leisti praėjus 4 savaitėms po pradinės dozės, vėliau vaistą reikia leisti kas 12 savaičių. Toliau paprastai vartojamos tokios pat dozės, kaip pradinė dozė.

Krono liga

- Gydymo metu pirmąją maždaug 6 mg/kg IMULDOSA dozę Jūsų gydytojas Jums sulašins į rankoje esančią veną (intraveninė infuzija). Po pradinės dozės kitą 90 mg IMULDOSA dozę kaip injekciją po oda (poodinę) gausite po 8 savaičių, po to kas 12 savaičių.
- Kai kuriems pacientams po pirmosios injekcijos po oda 90 mg IMULDOSA gali būti duodama kas 8 savaites. Jūsų gydytojas nuspręs, kada turite gauti kitą dozę.

6 metų ar vyresniems vaikams ir paaugliams

Žvynelinė

- Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę, įskaitant tinkamą IMULDOSA kiekį (tūrį), kurį suleidus gaunama tiksli dozė. Jums tinkama dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio vartojant kiekvieną dozę.
- Jeigu vaikui reikalinga mažesnė nei 45 mg dozė, yra tiekiamas 45 mg flakonas.
- Jeigu Jūs sveriate mažiau nei 60 kg, IMULDOSA dozavimo formos, skirtos vaikams, sveriantiems mažiau kaip 60 kg, nėra, todėl reikia vartoti kitus ustekinumabo preparatus.
- Jeigu Jūs sveriate nuo 60 kg iki 100 kg, rekomenduojama IMULDOSA dozė yra 45 mg.
- Jeigu Jūs sveriate daugiau nei 100 kg, rekomenduojama IMULDOSA dozė yra 90 mg.
- Po pradinės dozės, kita dozė Jums bus suleista po 4 savaičių, ir po to - kas 12 savaičių.

Kaip vartoti IMULDOSA

- IMULDOSA leidžiamas po oda. Jūsų gydymo pradžioje IMULDOSA gali suleisti gydytojas arba slaugytojos.
- Vis dėlto kartu su gydytoju galite nuspręsti, ar galite IMULDOSA susileisti pats. Tokiu atveju turėsite išmokti, kaip sau susileisti IMULDOSA.
- Informaciją kaip suleisti IMULDOSA žr. skyriuje „Vartojimo instrukcija“ pakuotės lapelio pabaigoje.

Jeigu kyla kokių nors klausimų, kaip pačiam susileisti IMULDOSA, kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę IMULDOSA dozę?

Jeigu suvartojote arba Jums buvo suleista per daug IMULDOSA, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Visada turėkite su savimi vaisto išorinę kartono dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti IMULDOSA

Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti IMULDOSA

IMULDOSA vartojimą nutraukti nėra pavojinga. Vis dėlto, jei nustosite vartoti, gali atsinaujinti simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkus šalutinis poveikis, kuriam gali prireikti skubaus gydymo.

Alerginės reakcijos – jas gali prireikti skubiai gydyti. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar kvieskite greitąją pagalbą, jei pastebėsite bet kokį iš toliau nurodytų požymių.

- Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksija) vartojantiems IMULDOSA būna retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų). Tarp jų požymių būna:
 - Pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas.
 - Žemas kraujospūdis, kuris gali sukelti galvos svaigimą ar svaigulį.
 - Veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas.
- Tarp dažnų alerginės reakcijos požymių yra odos išbėrimas ir dilgėlinė (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Buvo pranešimų apie ustekinumabą vartojusiems pacientams retais atvejais pasireiškusią alerginę plaučių reakciją ir plaučių uždegimą. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsirado tokie simptomai, kaip kosulys, dusulys ir karščiavimas.

Jei Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija, gydytojas gali nuspręsti daugiau Jums IMULDOSA neskirti.

Infekcijos – jas gali prireikti skubiai gydyti. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėsite bet kurį iš šių požymių.

- Nosies ir gerklės infekcinės ligos arba peršalimas pasireiškia dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
- Krūtinės infekcijos yra nedažnos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Poodinio audinio uždegimas (celiulitas) pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Juostinė pūslelinė (skausmingo išbėrimo su pūslelėmis rūšis) pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

IMULDOSA gali mažinti Jūsų gebėjimą kovoti su infekcijomis. Kai kurios infekcijos gali pasunkėti ir gali apimti virusų, grybelių, bakterijų (įskaitant tuberkuliozę) arba parazitų sukeltas infekcijas, įskaitant infekcijas, kurios dažniausiai pasireiškia žmonėms, kurių susilpnėjusi imuninė sistema (oportunistinės infekcijos). Buvo pranešimų apie ustekinumabu gydytiems pacientams pasireiškusias oportunistines galvos smegenų infekcijas (encefalitą, meningitą), plaučių infekcijas ir akių infekcijas.

Vartodami IMULDOSA stebėkite, ar neatsiranda infekcijos požymiai, tokie kaip:

- karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, prakaitavimas naktimis, svorio kritimas;
- nuovargis ar kvėpavimo pasunkėjimas; nepraeinantis kosulys;

- šilta, paraudusi ir skausminga oda arba skausmingas odos išbėrimas su pūslelėmis;
- deginimo pojūtis šlapinantis;
- viduriavimas;
- regėjimo sutrikimas arba regėjimo praradimas;
- galvos skausmas, kaklo sustingimas, jautrumas šviesai, pykinimas arba minčių susipainiojimas.

Tuoj pat pasakykite gydytojui, jei pastebėsite bet kurią iš šių infekcijos požymių. Tai gali būti infekcijų, tokių kaip krūtinės infekcijos, odos infekcijos, juostinė pūslelinė arba oportunistinės infekcijos, kurios gali sukelti sunkias komplikacijas, požymiai. Pasakykite gydytojui, jeigu esate užsikrėtę infekcija, kuri neišnyks arba pasikartoja. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs neturite vartoti IMULDOSA, kol nepraejo infekcija. Taip pat pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra atvirų žaizdų ar opų, nes jos gali infekuotis.

Odos lupimasis – didelių kūno plotų odos raudonio ir lupimosi padidėjimas gali būti eritroderminės žvynelinės arba eksfoliacinio dermatito, kurie yra sunkios odos būklės, simptomai. Jeigu pastebėjote kurią nors iš šių požymių, turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui.

Kiti šalutiniai poveikiai

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Viduriavimas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Nuovargis.
- Apsvaigimo pojūtis.
- Galvos skausmas.
- Niežėjimas (niežulys).
- Nugaros, raumenų ar sąnarių skausmas.
- Gerklės skausmas.
- Injekcijos vietos paraudimas ir skausmas.
- Sinusų infekcija.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Dantų infekcijos.
- Grybelinė makšties infekcija.
- Depresija.
- Užsikimšusi arba užgulta nosis.
- Kraujavimas, sumušimai (mėlynės), sukietėjimas, patinimas ir niežulys injekcijos vietoje.
- Silpnumas.
- Nusileidęs vokas ir sudribę raumenys vienoje veido pusėje (veido paralyžius arba Belo paralyžius), kuris paprastai būna laikinas.
- Žvynelinės poryčiai, pasireiškiantys paraudimu ir naujomis mažomis, geltonomis ar baltomis odos pūslelėmis, kurios kartais pasireiškia kartu su karščiavimu (pustulinė žvynelinė).
- Odos lupimasis sluoksniais (odos eksfoliacija).
- Aknė.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Didelių kūno plotų odos raudonis ir lupimasis, kurie gali būti niežintys ar skausmingi (eksfoliacinis dermatitas). Panašūs simptomai kartais išsivysto kaip natūralus žvynelinės simptomų pokytis (eritroderminė žvynelinė).
- Smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, galintis sukelti odos išbėrimą smulkiais raudonais ar violetiniais gumbais, su karščiavimu ar sąnarių skausmu (vaskulitas).

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- Odos pūsles, kurios gali būti raudonos, niežtinčios ir skausmingos (pūslinis pemfigoidas).
- Odos vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (saulės veikiamose odos vietose arba kartu su sąnarių skausmais pasireiškiantis raudonas, iškilęs, žvynuotas (pleiskanojantis) išbėrimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IMULDOSA

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jei reikia, atskiri IMULDOSA užpildyti švirkštai taip pat gali būti laikomi kambario temperatūroje iki 30 °C ilgiausiai iki 30 dienų gamintojo dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos. Ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje užrašykite datą, kada užpildytą švirkštą pirmą kartą išėmėte iš šaldytuvo ir išmetimo datą. Išmetimo data negali būti vėlesnė, nei ant dėžutės nurodytas tinkamumo laikas. Jeigu švirkštas jau buvo laikytas kambario temperatūroje (iki 30 °C), jo negalima atgal dėti į šaldytuvą. Užpildytą švirkštą reikia išmesti, jeigu kambario temperatūroje laikomas švirkštas nėra panaudojamas per 30 dienų arba iki ant pakuotės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, priklausomai nuo to, kuris laikas yra ankstesnis.
- IMULDOSA užpildytų švirkštų kratyti negalima. Ilgą laiką stipriai kratant, vaistas gali sugesti.

Šio vaisto vartoti negalima

- Jeigu pasibaigęs ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytas tinkamumo laikas. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Jeigu pakitusi tirpalo spalva, tirpalas drumstas arba jame yra svetimkūnių (žr. 6 skyriaus dalyje „IMULDOSA išvaizda ir kiekis pakuotėje“).
- Jeigu žinote, kad tirpalas buvo, arba manote, kad galėjo būti karštoje arba labai šaltoje aplinkoje (pvz., atsitiktinai buvo užšaldytas arba kaitinamas).
- Jeigu vaistas buvo stipriai kratomas.

IMULDOSA vartojamas tik vieną kartą. Švirkšte likusį nesuvartotą vaistą reikia išmesti. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IMULDOSA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ustekinumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml yra 45 mg ustekinumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), sacharozė ir injekcinis vanduo.

IMULDOSA išvaizda ir kiekis pakuotėje

IMULDOSA yra bespalvis ar gelsvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis tirpalas. Viena vienkartinė vaisto dozė yra 1 ml talpos užpildytame stiklo švirkšte, kartono dėžutėje. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 45 mg ustekinumabo.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

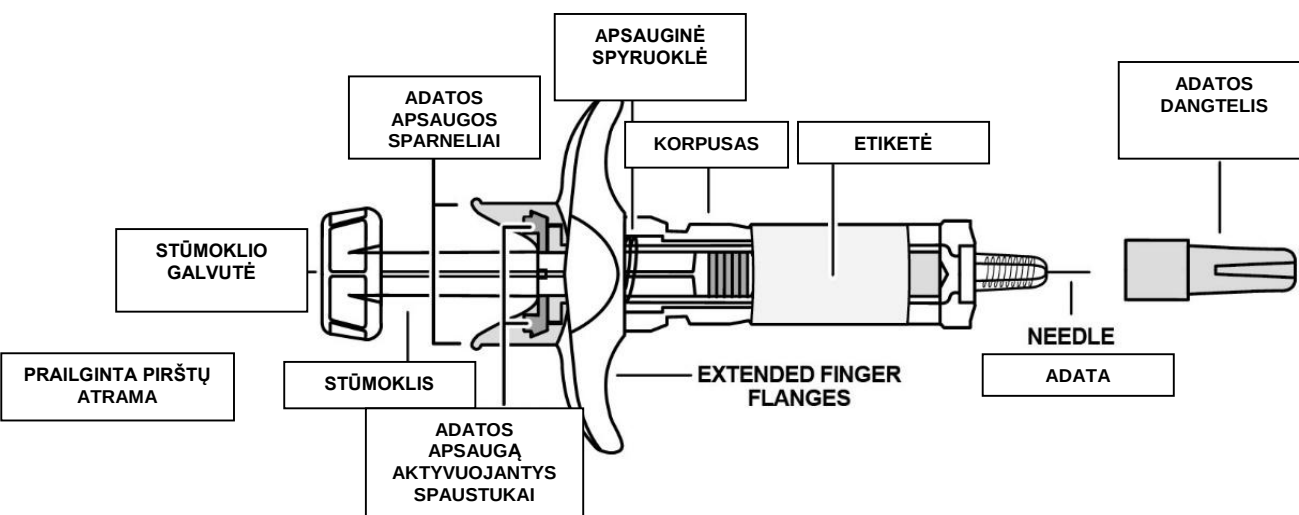
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcija

Gydymo pradžioje Jūsų sveikatos priežiūros specialistas padės suleisti IMULDOSA. Vis dėlto Jūs kartu su savo gydytoju galite nuspręsti IMULDOSA susišvirkšti pats. Tokiu atveju turite išmokti, kaip sau susileisti IMULDOSA. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip sau susileisti IMULDOSA, kreipkitės į gydytoją.

- IMULDOSA maišyti su kitais injekciniais tirpalais negalima.
- IMULDOSA užpildytų švirkštų kratyti negalima, nes stipriai kratant, vaistas gali sugesti. Jeigu vaistas buvo stipriai kratomas, jo vartoti negalima.

1 paveikslėlyje parodyta, kaip atrodo užpildytas švirkštas.



1 paveikslėlis

1. Patikrinkite, kiek yra užpildytų švirkštų, ir paruoškite medžiagas

Užpildyto švirkšto paruošimas.

- Užpildytą švirkštą (užpildytus švirkštus) išimkite iš šaldytuvo. Palikite iš dėžutės išimtą užpildytą švirkštą maždaug pusei valandos. Tai padės tirpalui prieš injekciją sušilti iki tokios temperatūros (kambario temperatūros), kad jį leidžiant, nebūtų juntamas diskomfortas. Nenuimkite švirkšto adatos dangtelio, kol tirpalas nesusils iki kambario temperatūros.
- Užpildytą švirkštą laikykite už korpuso, nukreipę adatą su uždėtu dangteliu į viršų.
- Laikyti už stūmoklio galvutės, stūmoklio, adatos apsaugos sparnelių ar adatos dangtelio negalima.
- Jokiu būdu nepatraukite stūmoklio.
- Nenuimkite užpildyto švirkšto adatos dangtelio tol, kol nebus nurodyta tai padaryti.
- Nelieskite adatos apsaugą aktyvuojančių spausčių, kad adatos apsauginis įtaisas per anksti neuždengtų adatos.

Užpildytą švirkštą (užpildytus švirkštus) patikrinkite ir įsitikinkite:

- kad turite reikiamą kiekį ir reikiamo stiprumo užpildytų švirkštų:
 - Jeigu paskirta vartoti 45 mg dozę, reikia paimti vieną IMULDOSA 45 mg užpildytą švirkštą;
 - Jeigu paskirta vartoti 90 mg dozę, reikia paimti du IMULDOSA 45 mg užpildytus švirkštus ir susišvirkšti dvi injekcijas. Pasirinkite dvi skirtingas vietas šioms injekcijoms (pvz., vieną dešinėje šlaunyje, o kitą – kairėje šlaunyje) ir tada vieną po kitos sušvirkškite dvi injekcijas.
- kad paėmėte reikiamą vaistą;
- kad nepasibaigęs vaisto tinkamumo laikas;
- kad užpildytas švirkštas nepažeistas;

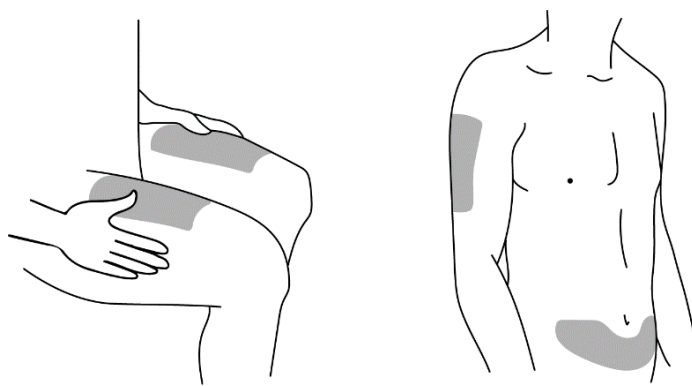
- kad užpildytame švirkšte esantis tirpalas yra bespalvis ar gelsvas ir skaidrus ar šiek tiek opalinis;
- kad užpildytame švirkšte esančio tirpalo spalva yra nepakitusi, jis nėra drumstas ir jame nėra pašalinių dalelių;
- kad tirpalas užpildytame švirkšte nėra užšalęs.

Pasiimkite visas reikiamas priemones ir padėkite ant švaraus paviršiaus. Tai yra antiseptiku suvilgyti tamponai, vatos gumulėlis ar marlės gabalėlis ir talpyklė aštrioms atliekoms.

2. Pasirinkite ir paruoškite vietą injekcijai

Pasirinkite vietą injekcijai (žr. 2 paveikslėlį)

- IMULDOSA leidžiamas po oda.
- Geros vietos vaistui leisti yra viršutinė šlaunies dalis ir pilvo sritis apie bambą (ne arčiau kaip per 5 centimetrus nuo bambos).
- Jeigu įmanoma, neleiskite po oda toje vietoje, kur ji pakenkta žvynelinės.
- Jeigu Jums kas nors padeda susileisti vaisto, jis gali parinkti vietą injekcijai viršutinėje žasto dalyje.



*Pilka spalva pažymėtos rekomenduojamos injekcijos vietos.

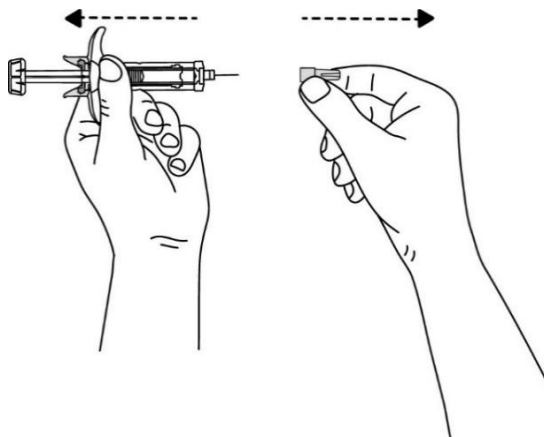
2 paveikslėlis

Paruoškite vietą injekcijai

- Labai gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
- Injekcijai parinktos vietos odą nuvalykite antiseptiku suvilgytu tamponu.
- Prieš suleidžiant vaistą, šios vietos **liesti negalima**.

3. Nuimkite adatos dangtelį (žr. 3 paveikslėlį)

- Adatos dantelio negalima nuimti tol, kol nebūsime pilnai pasiruošę sueisti dozę.
- Paimkite užpildytą švirkštą laikydami švirkšto korpusą viena ranka.
- Traukdami tiesia linija, nuimkite adatos dangtelį ir išmeskite. Tai darydami nelieskite stūmoklio.

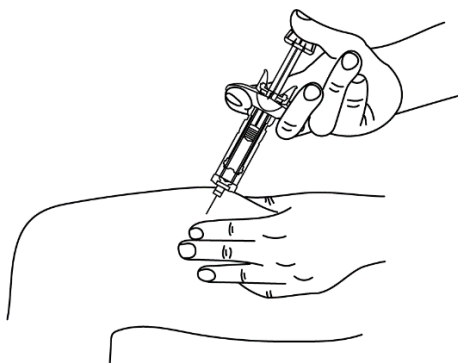


3 paveikslėlis

- Užpildytame švirkšte galite matyti oro burbuliuką arba ant adatos galiuko lašą tirpalo. Tai yra normalu ir jų šalinti nereikia.
- Neprilieskite adatos arba adata nepalieskite jokio paviršiaus.
- Užpildyto švirkšto, kuris nukrito nuėmus adatos dangtelį, naudoti negalima. Jeigu taip atsitiko, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Nuėmę adatos dangtelį, nedelsdami suleiskite vaisto dozę.

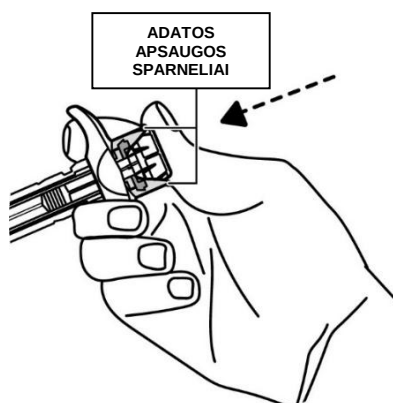
4. Dozės suleidimas

- Laikydami švirkštą vienos rankos viduriniu ir rodomuoju pirštais, nykštį uždėkite ant stūmoklio galvutės, kitos rankos nykščiu ir rodomuoju pirštais atsargiai suimkite nuvalytą odą į raukšlę. Stipriai spausti negalima.
- Jokiu būdu nepatraukite stūmoklio.
- Vienu staigiu judesiu įdurkite visą adatą į odą (žr. 4 paveikslėlį).



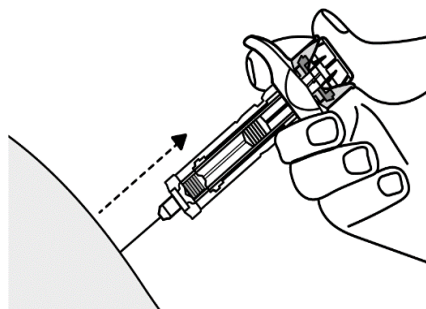
4 paveikslėlis

- Suleiskite visą vaistą spausdami stūmoklį tol, kol visa stūmoklio galvutė atsiduria tarp adatos apsaugos sparnelių (žr. 5 paveikslėlį).



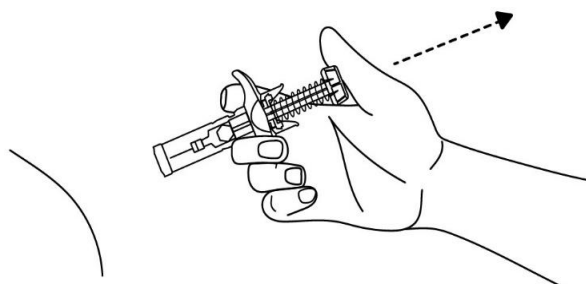
5 paveikslėlis

- Iki galo nustumus stūmoklį, neatleisdami stūmoklio galvutės, adatą ištraukite iš odos (žr. 6 paveikslėlį).



6 paveikslėlis

- Atsargiai nykščiu atleiskite stūmoklio galvutę ir leiskite tuščiam švirkštui judėti aukštyn, kol visą adatą padengs adatos apsauginis įtaisas taip, kaip parodyta 7 paveikslėlyje.



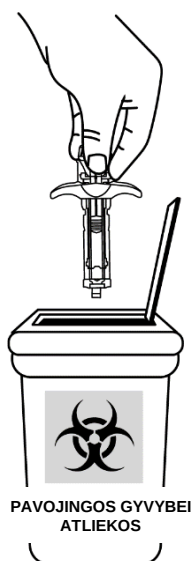
7 paveikslėlis

5. Po injekcijos

- Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietą kelioms sekundėms prispauskite antiseptiku suvilgytu tamponu.
- Injekcijos vietoje gali pasirodyti keli lašeliai kraujo arba tirpalo. Tai normalu.
- Injekcijos vietą galima prispausti vatos gumulėliu ar marlės gabalėliu ir palaikyti 10 sekundžių.
- Odos negalima trinti injekcijos vietoje. Jeigu reikia, injekcijos vietą galima užklijuoti lipniu tvarsčiu.

6. Atliekų tvarkymas

- Panaudotus švirkštus išmeskite į nepraduriamą talpyklę (pvz., talpyklę aštrioms atliekoms) (žr. 8 paveikslėlį). Dėl Jūsų saugumo ir sveikatos bei kitų saugumo švirkšto niekada nenaudokite dar kartą. Talpyklę aštrioms atliekoms sunaikinkite laikantis vietinių reikalavimų.
- Antiseptiko tamponus ir kitas atliekas galima išmesti kartu su būtinėmis atliekomis.



8 paveikslėlis

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IMULDOSA 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ustekinumabas (*ustekinumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Šis pakuotės lapelis skirtas vaistą vartojančiam asmeniui. Prašome įdėmiai perskaityti šį pakuotės lapelį, jeigu esate vaiko tėvas ar globėjas, kuris vaikui suleis IMULDOSA.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IMULDOSA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IMULDOSA
3. Kaip vartoti IMULDOSA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IMULDOSA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IMULDOSA ir kam jis vartojamas

Kas yra IMULDOSA

IMULDOSA sudėtyje yra veikliosios medžiagos ustekinumabo, kuris yra monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai yra baltymai, kurie organizme atpažįsta tam tikrus baltymus ir specifiskai prie jų prisijungia.

IMULDOSA priklauso vaistų, vadinamų imunosupresantais, grupei. Šie vaistai veikia silpnindami dalį imuninės sistemos.

Kam vartojama IMULDOSA

IMULDOSA vartojamas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- plokštelinei žvynelinei – suaugusiesiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams;
- psoriaziniam – artritu suaugusiesiems;
- vidutinio sunkumo ar sunkiai Krono ligai – suaugusiesiems.

Plokštelinė žvynelinė

Plokštelinė žvynelinė yra odos būklė, sukelianti uždegimą ir pažeidžianti odą ir nagus. IMULDOSA mažina uždegimą ir kitus ligos simptomus.

IMULDOSA vartojama gydyti suaugusius, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kurie negali vartoti ciklosporino, metotreksato arba fototerapijos, ar jei toks gydymas nepadeda.

IMULDOSA vartojamas 6 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kurie negali toleruoti fototerapijos ar kito sisteminio gydymo, ar kai šie gydymo metodai yra neveiksmingi.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra sąnarių uždegiminė liga, kuri dažniausiai būna kartu su žvyneline. Jeigu sergate aktyviu psoriaziniu artritu, pirmiausia Jums bus paskirti kitokie vaistai. Jeigu Jūsų organizmo reakcija į šiuos vaistus bus nepakankamai gera, Jums gali būti paskirtas IMULDOSA, siekiant:

- sumažinti Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- pagerinti Jūsų fizinę funkciją;
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate Krono liga, Jums pirmiausiai skirs kitų vaistų. Jeigu Jūsų atsakas į šiuos vaistus nebus pakankamai geras arba Jūs jų netoleruosite, Jūsų ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums gali būti paskirtas IMULDOSA.

2. Kas žinotina prieš vartojant IMULDOSA

IMULDOSA vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija ustekinumabui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate aktyvia infekcine liga** ir gydytojas mano, kad ji yra svarbi.

Jeigu abejojate, ar yra anksčiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti IMULDOSA pasitarkite su gydytoju ar vaistininku. Kiekvieną kartą prieš vartojant vaistą, gydytojas patikrins Jūsų sveikatą. Kiekvieną kartą prieš vartojant vaistą būtinai pasakykite gydytojui apie visas ligas, kuriomis sergate. Taip pat pasakykite savo gydytojui, jeigu neseniai bendravote su koku nors žmogumi, kuris gali sirgti tuberkulioze. Jūsų gydytojas ištirs Jus ir atliks tuberkuliozės mėginį prieš paskirdamas Jums IMULDOSA. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra tuberkuliozės rizika, Jums gali būti paskirti vaistai tuberkuliozei gydyti.

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

IMULDOSA gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines reakcijas ir infekcijas. Vartodami IMULDOSA turite stebėti, ar neatsiranda tam tikrų ligos požymių. Žr. 4 skyriaus dalį „Sunkūs šalutiniai poveikiai“, kur pateikiamas pilnas šių šalutinių poveikių sąrašas.

Prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasakykite gydytojui:

- **Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija** vartojant IMULDOSA. Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo.
- **Jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, IMULDOSA, susilpnina imuninę sistemą. Dėl to gali padidėti vėžio rizika.
- **Jeigu kada nors vartojote kitų biologinių vaistų (vaistų, pagamintų iš biologinės kilmės medžiagos ir vartojamų injekcijos forma) psoriazei gydyti** – gali būti didesnė vėžio rizika.
- **Jeigu sergate arba neseniai sirgote infekcine liga.**
- **Jeigu Jums atsirado bet kokių naujų arba besikeičiančių pažeidimų** žvynelinės paveiktos ar sveikos odos srityse.
- **Jei Jums taikomas bet kuris kitoks žvynelinės ir (arba) psoriazinio artrito gydymas** – toks, kaip kiti imunosupresantai ar fototerapija (kai Jūsų kūnas gydomas tam tikra ultravioletinių (UV) spindulių rūšimi). Šie gydymo būdai kartu vartojant IMULDOSA taip pat gali susilpninti imuninės sistemos dalį. Šių gydymo būdų taikymas vienu metu nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų pavojus.

- **Jeigu Jums taikomos ar buvo taikytos injekcijos alergijai gydyti** – nežinoma, ar IMULDOSA gali jas paveikti.
- **Jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis** – Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.

Jeigu abejojate, ar yra anksčiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti IMULDOSA, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku

Gydymo ustekinumabu metu kai kuriems pacientams pasireiškė į vilkligę panašių reakcijų, įskaitant odos vilkligę ar į vilkligę panašų sindromą. Jeigu Jums saulės veikiamose odos vietose arba kartu su sąnarių skausmais pasireiškė raudonas, iškilęs, žvynuotas (pleiskanojantis) išbėrimas, kartais su tamsesniais kraštais, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Širdies priepuolis ir insultas

Tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais, kurie buvo gydyti ustekinumabu, metu buvo pastebėtas širdies priepuolio ir insulto pasireiškimas. Gydytojas Jus reguliariai tikrins dėl širdies ligos ir insulto rizikos veiksnių, siekdamas užtikrinti, kad jie būtų tinkamai gydomi. Nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškė krūtinės skausmas, silpnumas ar neįprastas pojūtis vienoje kūno pusėje, veido suglebimas arba kalbos ar regėjimo sutrikimai.

Vaikams ir paaugliams

IMULDOSA nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems žvyneline, arba jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems psoriaziniu artritu ir Krono liga, nes tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai, vakcinos ir IMULDOSA

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant IMULDOSA, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis).
- Jeigu IMULDOSA vartojote nėštumo metu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, įskaitant gyvasias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), pasakykite kūdikio gydytojui apie gydymą IMULDOSA. Jei nėštumo metu vartojote IMULDOSA, Jūsų kūdikio nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis pirmus dvylika mėnesių po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja daryti kitaip.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Didesnės įgimtų formavimosi ydų rizikos kūdikiams, kurie gimdoje buvo paveikti Imuldosa, stebėta nebuvo. Tačiau Imuldosavartojimo patirties nėščioms moterims yra nedaug. Todėl nėštumo metu reikia vengti vartoti Imuldosa.
- Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patars vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Imuldosair bent 15 savaičių po gydymo Imuldosapabaigos.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Imuldosagali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Imuldosa, Jūsų kūdikiui gali būti didesnė infekcijos rizika.
- Prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, svarbu pasakyti kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Imuldosa. Jei nėštumo metu vartojote Imuldosa, pirmus dvylika mėnesių po gimimo Jūsų kūdikio nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis, tokiomis kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), nebent kūdikio gydytojas rekomenduoja elgtis kitaip.
- Labai mažais kiekiais ustekinumabo gali patekti į motinos pieną. Pasitarkite su gydytoju, jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar žindysite, ar vartosite Imuldosa. Žindyti ir kartu vartoti Imuldosanegalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

IMULDOSA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

IMULDOSA sudėtyje yra polisorbatų

Kiekviename IMULDOSA tūrio vienetuose yra 0,05 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,04 mg 90 mg dozėje.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti IMULDOSA

IMULDOSA reikia vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi būklių, kurioms skiriama IMULDOSA, gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Būtinai aptarkite su gydytoju, kada turite leisti vaistą ir kada turite lankytis pas gydytoją.

Kiek IMULDOSA leisti

Gydytojas nuspręs, kokios IMULDOSA dozės Jums reikia ir kiek laiko reikės vartoti šį vaistą.

18 metų ar vyresniems suaugusiems

Žvynelinė ar psoriazinis artritas

- Rekomenduojama pradinė dozė yra 45 mg IMULDOSA. Pacientai, kurie sveria daugiau kaip 100 kilogramų (kg), vietoj 45 mg gali pradėti nuo 90 mg dozės.
- Kitą dozę reikia leisti praėjus 4 savaitėms po pradinės dozės, vėliau vaistą reikia leisti kas 12 savaičių. Toliau paprastai vartojamos tokios pat dozės, kaip pradinė dozė.

Krono liga

- Gydymo metu pirmąją maždaug 6 mg/kg IMULDOSA dozę Jūsų gydytojas Jums sulašins į rankoje esančią veną (intraveninė infuzija). Po pradinės dozės kitą 90 mg IMULDOSA dozę kaip injekciją po oda (poodinę) gausite po 8 savaičių, po to kas 12 savaičių.
- Kai kuriems pacientams po pirmosios injekcijos po oda 90 mg IMULDOSA gali būti duodama kas 8 savaites. Jūsų gydytojas nuspręs, kada turite gauti kitą dozę.

6 metų ar vyresniems vaikams ir paaugliams

Žvynelinė

- Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę, įskaitant tinkamą IMULDOSA kiekį (tūrį), kurį suleidus gaunama tiksli dozė. Jums tinkama dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio vartojant kiekvieną dozę.
- Jeigu vaikui reikalinga mažesnė nei 45 mg dozė, yra tiekiamas 45 mg flakonas.
- Jeigu Jūs sveriate mažiau nei 60 kg, IMULDOSA dozavimo formos, skirtos vaikams, sveriantiems mažiau kaip 60 kg, nėra, todėl reikia vartoti kitus ustekinumabo preparatus.
- Jeigu Jūs sveriate nuo 60 kg iki 100 kg, rekomenduojama IMULDOSA dozė yra 45 mg.
- Jeigu Jūs sveriate daugiau nei 100 kg, rekomenduojama IMULDOSA dozė yra 90 mg.
- Po pradinės dozės, kita dozė Jums bus suleista po 4 savaičių, ir po to - kas 12 savaičių.

Kaip vartoti IMULDOSA

- IMULDOSA leidžiamas po oda. Jūsų gydymo pradžioje IMULDOSA gali suleisti gydytojas arba slaugytojos.
- Vis dėlto kartu su gydytoju galite nuspręsti, ar galite IMULDOSA susileisti pats. Tokiu atveju turėsite išmokyti, kaip sau susileisti IMULDOSA.
- Informaciją kaip suleisti IMULDOSA žr. skyriuje „Vartojimo instrukcija“ pakuotės lapelio pabaigoje.

Jeigu kyla kokių nors klausimų, kaip pačiam susileisti IMULDOSA, kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę IMULDOSA dozę?

Jeigu suvartojote arba Jums buvo suleista per daug IMULDOSA, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Visada turėkite su savimi vaisto išorinę kartono dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti IMULDOSA

Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti IMULDOSA

IMULDOSA vartojimą nutraukti nėra pavojinga. Vis dėlto, jei nustosite vartoti, gali atsinaujinti simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkus šalutinis poveikis, kuriam gali prireikti skubaus gydymo.

Alerginės reakcijos – jas gali prireikti skubiai gydyti. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar kvieskite greitąją pagalbą, jei pastebėsite bet kokį iš toliau nurodytų požymių.

- Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksija) vartojantiems IMULDOSA būna retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų). Tarp jų požymių būna:
 - Pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas.
 - Žemas kraujospūdis, kuris gali sukelti galvos svaigimą ar svaigulį.
 - Veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas.
- Tarp dažnų alerginės reakcijos požymių yra odos išbėrimas ir dilgėlinė (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Buvo pranešimų apie ustekinumabą vartojusiems pacientams retais atvejais pasireiškusią alerginę plaučių reakciją ir plaučių uždegimą. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsirado tokie simptomai, kaip kosulys, dusulys ir karščiavimas.

Jei Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija, gydytojas gali nuspręsti daugiau Jums IMULDOSA neskirti.

Infekcijos – jas gali prireikti skubiai gydyti. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėsite bet kurį iš šių požymių.

- Nosies ir gerklės infekcinės ligos arba peršalimas pasireiškia dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
- Krūtinės infekcijos yra nedažnos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Poodinio audinio uždegimas (celiulitas) pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Juostinė pūslelinė (skausmingo išbėrimo su pūslelėmis rūšis) pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

IMULDOSA gali mažinti Jūsų gebėjimą kovoti su infekcijomis. Kai kurios infekcijos gali pasunkėti ir gali apimti virusų, grybelių, bakterijų (įskaitant tuberkuliozę) arba parazitų sukeltas infekcijas, įskaitant infekcijas, kurios dažniausiai pasireiškia žmonėms, kurių susilpnėjusi imuninė sistema (oportunistinės infekcijos). Buvo pranešimų apie ustekinumabu gydytiems pacientams pasireiškusias oportunistines galvos smegenų infekcijas (encefalitą, meningitą), plaučių infekcijas ir akių infekcijas.

Vartodami IMULDOSA stebėkite, ar neatsiranda infekcijos požymiai, tokie kaip:

- karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, prakaitavimas naktimis, svorio kritimas;
- nuovargis ar kvėpavimo pasunkėjimas; nepraeinantis kosulys;
- šilta, paraudusi ir skausminga oda arba skausmingas odos išbėrimas su pūslelėmis;
- deginimo pojūtis šlapinantis;
- viduriavimas;
- regėjimo sutrikimas arba regėjimo praradimas;
- galvos skausmas, kaklo sustingimas, jautrumas šviesai, pykinimas arba minčių susipainiojimas.

Tuoj pat pasakykite gydytojui, jei pastebėsite bet kurį iš šių infekcijos požymių. Tai gali būti infekcijų, tokių kaip krūtinės infekcijos, odos infekcijos, juostinė pūslelinė arba oportunistinės infekcijos, kurios gali sukelti sunkias komplikacijas, požymiai. Pasakykite gydytojui, jeigu esate užsikrėtę infekcija, kuri neišnyks arba pasikartoja. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs neturite vartoti IMULDOSA, kol nepraėjo infekcija. Taip pat pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra atvirų žaizdų ar opų, nes jos gali infekuotis.

Odos lupimasis – didelių kūno plotų odos raudonio ir lupimosi padidėjimas gali būti eritroderminės žvynelinės arba eksfoliacinio dermatito, kurie yra sunkios odos būklės, simptomai. Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių požymių, turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui.

Kiti šalutiniai poveikiai

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Viduriavimas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Nuovargis.
- Apsvaigimo pojūtis.
- Galvos skausmas.
- Niežėjimas (niežulys).
- Nugaros, raumenų ar sąnarių skausmas.
- Gerklės skausmas.
- Injekcijos vietos paraudimas ir skausmas.
- Sinusų infekcija.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Dantų infekcijos.
- Grybelinė makšties infekcija.
- Depresija.
- Užsikimšusi arba užgulta nosis.
- Kraujavimas, sumušimai (mėlynės), sukietėjimas, patinimas ir niežulys injekcijos vietoje.
- Silpnumas.
- Nusileidęs vokas ir sudribę raumenys vienoje veido pusėje (veido paralyžius arba Belo paralyžius), kuris paprastai būna laikinas.
- Žvynelinės plokštelės, pasireiškiantys paraudimu ir naujomis mažomis, geltonomis ar baltomis odos pūslelėmis, kurios kartais pasireiškia kartu su karščiavimu (pustulinė žvynelinė).
- Odos lupimasis sluoksniais (odos eksfoliacija).
- Aknė.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Didelių kūno plotų odos raudonis ir lupimasis, kurie gali būti niežtinčios ar skausmingi (eksfoliacinis dermatitas). Panašūs simptomai kartais išsivysto kaip natūralus žvynelinės simptomų pokytis (eritroderminė žvynelinė).
- Smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, galintis sukelti odos išbėrimą smulkiais raudonais ar violetiniais gumbais, su karščiavimu ar sąnarių skausmu (vaskulitas).

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- Odos pūslių, kurios gali būti raudonos, niežtinčios ir skausmingos (pūslinis pemfigoidas).
- Odos vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (saulės veikiamose odos vietose arba kartu su sąnarių skausmais pasireiškiantis raudonas, iškilęs, žvynuotas (pleiskanojantis) išbėrimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IMULDOSA

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jei reikia, atskiri IMULDOSA užpildyti švirkštai taip pat gali būti laikomi kambario temperatūroje iki 30 °C ilgiausiai iki 30 dienų gamintojo dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos. Ant išorinės dėžutės tam skirtose vietose užrašykite datą, kada užpildytą švirkštą pirmą kartą išėmėte iš šaldytuvo ir išmetimo datą. Išmetimo data negali būti vėlesnė, nei ant dėžutės nurodytas tinkamumo laikas. Jeigu švirkštas jau buvo laikytas kambario temperatūroje (iki 30 °C), jo negalima atgal dėti į šaldytuvą. Užpildytą švirkštą reikia išmesti, jeigu kambario temperatūroje laikomas švirkštas nėra panaudojamas per 30 dienų arba iki ant pakuotės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, priklausomai nuo to, kuris laikas yra ankstesnis.
- IMULDOSA užpildytų švirkštų kratyti negalima. Ilgą laiką stipriai kratant, vaistas gali sugesti.

Šio vaisto vartoti negalima

- Jeigu pasibaigęs ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytas tinkamumo laikas. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Jeigu pakitusi tirpalo spalva, tirpalas drumstas arba jame yra svetimkūnių (žr. 6 skyriaus dalyje „IMULDOSA išvaizda ir kiekis pakuotėje“).
- Jeigu žinote, kad tirpalas buvo, arba manote, kad galėjo būti karštoje arba labai šaltoje aplinkoje (pvz., atsitiktinai buvo užšaldytas arba kaitinamas).
- Jeigu vaistas buvo stipriai kratomas.

IMULDOSA vartojamas tik vieną kartą. Švirkšte likusį nesuvartotą vaistą reikia išmesti. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IMULDOSA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ustekinumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml yra 90 mg ustekinumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochlorido monohidratas, polisorbato 80 (E433), sacharozė ir injekcinis vanduo.

IMULDOSA išvaizda ir kiekis pakuotėje

IMULDOSA yra bespalvis ar gelsvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis tirpalas. Viena vienkartinė vaisto dozė yra 1 ml talpos užpildytame stiklo švirkšte, kartono dėžutėje. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 90 mg ustekinumabo.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

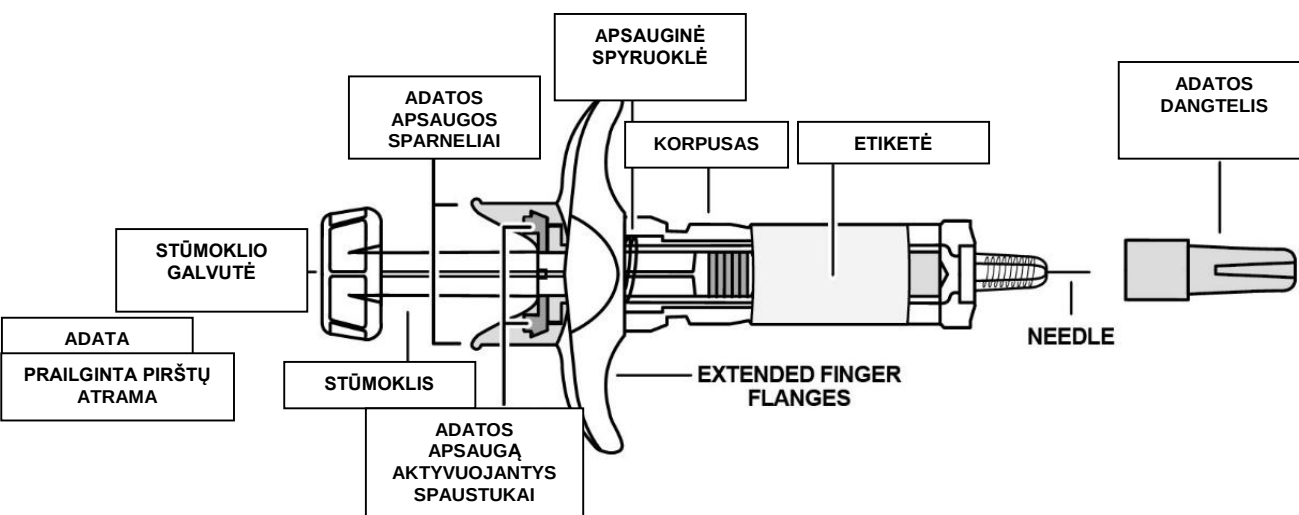
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcija

Gydymo pradžioje Jūsų sveikatos priežiūros specialistas padės suleisti IMULDOSA. Vis dėlto Jūs kartu su savo gydytoju galite nuspręsti IMULDOSA susileisti pats. Tokiu atveju turite išmokti, kaip sau susileisti IMULDOSA. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip sau susileisti IMULDOSA, kreipkitės į gydytoją.

- IMULDOSA maišyti su kitais injekciniais tirpalais negalima.
- IMULDOSA užpildytų švirkštų kratyti negalima, nes stipriai kratant, vaistas gali sugesti. Jeigu vaistas buvo stipriai kratomas, jo vartoti negalima.

1 paveikslėlyje parodyta, kaip atrodo užpildytas švirkštas.



1 paveikslėlis

1. Patikrinkite, kiek yra užpildytų švirkštų, ir paruoškite medžiagas

Užpildyto švirkšto paruošimas.

- Užpildytą švirkštą (užpildytus švirkštus) išimkite iš šaldytuvo. Palikite iš dėžutės išimtą užpildytą švirkštą maždaug pusei valandos. Tai padės tirpalui prieš injekciją sušilti iki tokios temperatūros (kambario temperatūros), kad jį švirkščiant, nebūtų juntamas diskomfortas. Nenuimkite švirkšto adatos dangtelio, kol tirpalas nesusils iki kambario temperatūros.
- Užpildytą švirkštą laikykite už korpuso, nukreipę adatą su uždėtu dangteliu į viršų.
- Laikyti už stūmoklio galvutės, stūmoklio, adatos apsaugos sparnelių ar adatos dangtelio negalima.
- Jokiu būdu nepatraukite stūmoklio.
- Nenuimkite užpildyto švirkšto adatos dangtelio tol, kol nebus nurodyta tai padaryti.
- Nelieskite adatos apsaugą aktyvuojančių spausčių, kad adatos apsauginis įtaisas per anksti neuždengtų adatos.

Užpildytą švirkštą (užpildytus švirkštus) patikrinkite ir įsitikinkite:

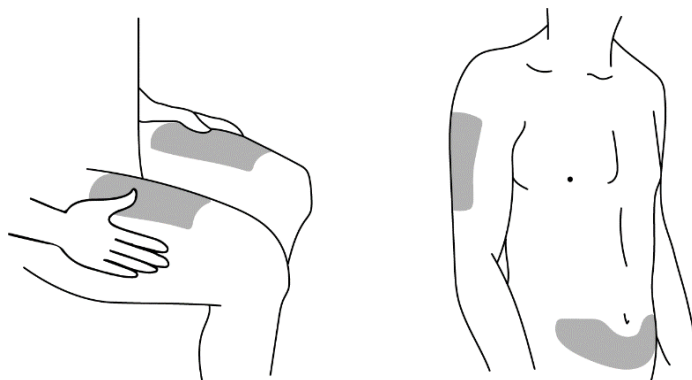
- kad turite reikiamą kiekį ir reikiamo stiprumo užpildytų švirkštų:
 - Jeigu paskirta vartoti 90 mg dozę, reikia paimti vieną IMULDOSA 90 mg užpildytą švirkštą.
- kad paėmėte reikiamą vaistą;
- kad nepasibaigęs vaisto tinkamumo laikas;
- kad užpildytas švirkštas nepažeistas;
- kad užpildytame švirkšte esantis tirpalas yra bespalvis ar gelsvas ir skaidrus ar šiek tiek opalinis;
- kad užpildytame švirkšte esančio tirpalo spalva nepakitusi, jis nėra drumstas ir jame nėra pašalinių dalelių;
- kad tirpalas nėra užšalęs.

Pasiimkite visas reikiamas priemones ir padėkite ant švaraus paviršiaus. Tai yra antiseptiku suvilgyti tamponai, vatos gumulėlis ar marlės gabalėlis ir talpyklė aštrioms atliekoms.

2. Pasirinkite ir paruoškite vietą injekcijai

Pasirinkite vietą injekcijai (žr. 2 paveikslėlį)

- IMULDOSA leidžiamas po oda.
- Geros vietos vaistui leisti yra viršutinė šlaunies dalis ir pilvo sritis apie bambą (ne arčiau kaip per 5 centimetrus nuo bambos).
- Jeigu įmanoma, neleiskite po oda toje vietoje, kur ji pakenkta žvynelinės.
- Jeigu Jums kas nors padeda susileisti vaisto, jis gali parinkti vietą injekcijai viršutinėje žasto dalyje.



*Pilka spalva pažymėtos rekomenduojamos injekcijos vietos.

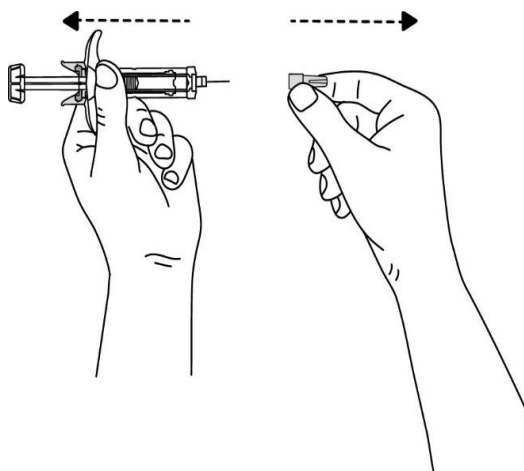
2 paveikslėlis

Paruoškite vietą injekcijai

- Labai gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
- Injekcijai parinktos vietos odą nuvalykite antiseptiku suvilgytu tamponu.
- Prieš suleidžiant vaistą, šios vietos **liesti negalima**.

3. Nuimkite adatos dangtelį (žr. 3 paveikslėlį)

- Adatos dantelio **negalima** nuimti tol, kol nebūsime pilnai pasiruošę suleisti dozę.
- Paimkite užpildytą švirkštą laikydami švirkšto korpusą viena ranka.
- Traukdami tiesia linija, nuimkite adatos dangtelį ir išmeskite. Tai darydami nelieskite stūmoklio.



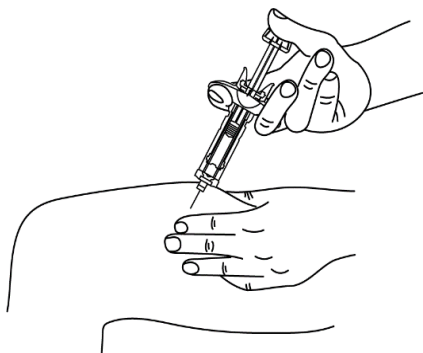
3 paveikslėlis

- Užpildytame švirkšte galite matyti oro burbuliuką arba lašą tirpalo ant adatos galiuko. Tai yra normalu ir jų šalinti nereikia.
- Neprilieskite adatos arba adata nepalieskite jokio paviršiaus.

- Užpildyto švirkšto, kuris nukrito nuėmus adatos dangtelį, naudoti negalima. Jeigu taip atsitiko, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Nuėmę adatos dangtelį, nedelsdami suleiskite vaisto dozę.

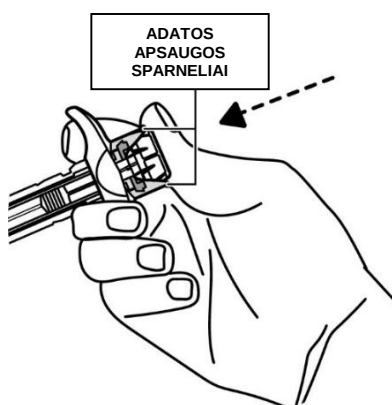
4. Dozės suleidimas

- Laikydami švirkštą vienos rankos viduriniu ir rodomuoju pirštais, nykštį uždėkite ant stūmoklio galvutės, kitos rankos nykščiu ir rodomuoju pirštais atsargiai suimkite nuvalytą odą į raukšlę. Stipriai spausti negalima.
- Jokiu būdu nepatraukite stūmoklio.
- Vienu staigiu judesiu įdurkite visą adatą į odą (žr. 4 paveikslėlį).



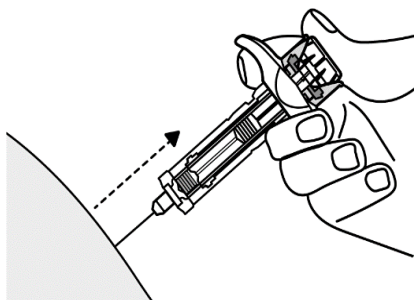
4 paveikslėlis

- Suleiskite visą vaistą spausdami stūmoklį tol, kol visa stūmoklio galvutė atsiduria tarp adatos apsaugos sparnelių (žr. 5 paveikslėlį).



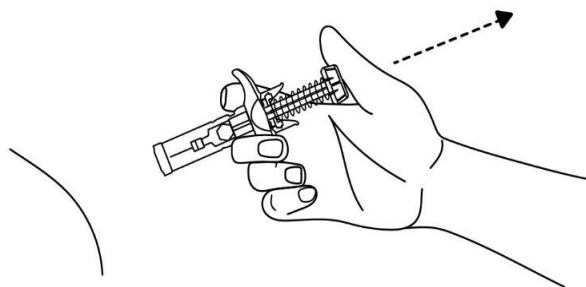
5 paveikslėlis

- Iki galo nustumus stūmoklį, neatleisdami stūmoklio galvutės, adatą ištraukite iš odos (žr. 6 paveikslėlį).



6 paveikslėlis

- Atsargiai nykščiu atleiskite stūmoklio galvutę ir leiskite tuščiam švirkštui judėti aukštyn, kol visą adatą padengs adatos apsauginis įtaisas taip, kaip parodyta 7 paveikslėlyje.



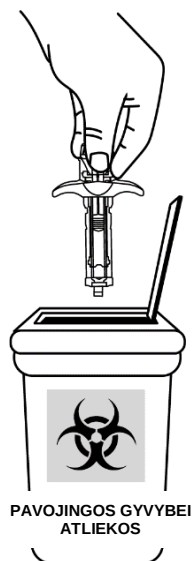
7 paveikslėlis

5. Po injekcijos

- Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietą kelioms sekundėms prispauskite antiseptiku suvilgytu tamponu.
- Injekcijos vietoje gali pasirodyti keli lašeliai kraujo arba tirpalo. Tai normalu.
- Injekcijos vietą galima prispausti vatos gumulėliu ar marlės gabalėliu ir palaikyti 10 sekundžių.
- Odos negalima trinti injekcijos vietoje. Jeigu reikia, injekcijos vietą galima užklijuoti lipniu tvarsčiu.

6. Atliekų tvarkymas

- Panaudotus švirkštus išmeskite į nepraduriamą talpyklę (pvz., talpyklę aštrioms atliekoms) (žr. 8 paveikslėlį). Dėl Jūsų saugumo ir sveikatos bei kitų saugumo švirkšto niekada nenaudokite dar kartą. Talpyklę aštrioms atliekoms sunaikinkite laikantis vietinių reikalavimų.
- Antiseptiko tamponus ir kitas atliekas galima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.



8 paveikslėlis