

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

Usgena 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

Kiekviename ml yra 0,4 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ir bespalvis arba gelsvas tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krono (*Crohn's*) liga

Usgena yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių 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, gydymui.

Opinis kolitas

Usgena yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opinio kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą ar taikomą biologinę terapiją, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Usgena koncentratas infuziniam tirpalui yra skirtas vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi Krono ligos ar opinio kolito diagnozavimo ir gydymo patirties. Usgena koncentratas infuziniam tirpalui turi būti vartojamas tik indukcijos dozei į veną.

Dozavimas

Krono liga ir opinis kolitas

Usgena gydymas pradedamas vienkartinė į veną suleidžiama doze, apskaičiuota pagal kūno svorį. Infuzinis tirpalas yra paruošiamas iš tokio Usgena 130 mg flakonų skaičiaus, kuris nurodytas 1 lentelėje (informacijos apie ruošimą pateikiama 6.6 skyriuje).

1 lentelė. Pradinė į veną leidžiama Usgena dozė

Paciento kūno svoris dozavimo metu	Rekomenduojama dozė ^a	130 mg Usgena flakonų skaičius
≤ 55 kg	260 mg	2
Nuo > 55 kg iki ≤ 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 pavartojimo į veną. Tolesnio dozavimo po oda schema pateikiama Usgena injekcinio tirpalo (flakono) ir injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.2 skyriuje.

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

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

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Ustekinumabo tyrimų su šių grupių pacientais neatlikta. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Usgena saugumas ir veiksmingumas gydant Krono ligą ar opinį kolitą jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar nenustatyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Usgena 130 mg vartojamas tik leidžiant į veną. Jis turi būti suvartojamas ne greičiau kaip per vieną valandą. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 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 pasireiškimo ir latentinės infekcijos suaktyvėjimo riziką. Klinikinių tyrimų duomenimis ir stebėjimo po pateikimo į rinką tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais duomenimis, ustekinumabo 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 Usgena svarstoma skirti vartoti pacientams, kuriems yra lėtinė infekcija arba kuriems anksčiau kartojo infekcijas, būtina imtis atsargumo priemonių (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Usgena, reikia nustatyti, ar pacientas neužsikrėtęs tuberkulioze. Pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, Usgena vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą Usgena, reikia pradėti latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymą. Prieš pradėdant gydymą Usgena, reikia apsvarstyti gydymą nuo tuberkuliozės ir tiems pacientams, kuriems anksčiau diagnozuota latentinė ar aktyvi tuberkuliozė, jeigu neįmanoma patvirtinti, ar jiems buvo taikytas tinkamas gydymo kursas. Reikia atidžiai stebėti, ar Usgena vartojantiems pacientams gydymo metu ir baigus gydymą neatsiranda aktyvios tuberkuliozės požymių ar simptomų.

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

Piktybiniai navikai

Imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai (pvz., ustekinumabas) gali didinti piktybinių navikų atsiradimo riziką. Klinikinių tyrimų duomenimis ir stebėjimo po pateikimo į rinką tyrimo su psoriaze sergančiais pacientais duomenimis, kai kuriems ustekinumabo 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 ustekinumabo diagnozuotas piktybinis navikas, neatlikta. Taigi, jeigu nusprendžiama tokiems pacientams skirti Usgena, reikia imtis atsargumo priemonių.

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

Sisteminės ir kvėpavimo sistemos padidėjusio jautrumo reakcijos

Sisteminės

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešimų apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios kai kuriais atvejais pasireiškė po kelių gydymo dienų. Pasireiškė anafilaksija ir angioneurozinė edema. Jeigu pasireiškia anafilaksinė ar kitokia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, reikia pradėti atitinkamą gydymą ir nutraukti Usgena 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 sistema

Buvo pranešimų apie alerginio alveolito, eozinofilinės pneumonijos 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 prireikė ilgos hospitalizacijos. Apie pagerėjimą buvo pranešta nutraukus ustekinumabo vartojimą ir taip pat kai kuriais atvejais pavartojus kortikosteroidų. Jei paneigiama infekcija ir patvirtinama diagnozė, reikia nutraukti ustekinumabo vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Pacientams, sergantiems psoriaze ir vartojusiems ustekinumabo stebėjimo po pateikimo į rinką tyrimo metu, buvo stebėti širdies ir kraujagyslių reiškiniai, įskaitant miokardo infarktą ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimą. Gydomo 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 Usgena rekomenduojama nevartoti. Specialių tyrimų su pacientais, kurie buvo neseniai paskiepyti gyvomis virusinėmis ar gyvomis bakterinėmis vakcinomis, neatlikta. Duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą skiepijant gyvomis vakcinomis pacientus, kurie yra gydomi ustekinumabu, nėra. Prieš skiepijant gyvomis virusinėmis ar gyvomis bakterinėmis vakcinomis, gydymą Usgena reikia sustabdyti bent 15 savaičių po paskutinės dozės pavartojimo ir atnaujinti ne anksčiau nei praėjus 2 savaitėms po vakcinacijos. Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi susipažinti su papildoma informacija ir imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų vartojimo po vakcinacijos rekomendacijomis atitinkamos vakcinos preparato charakteristikų santraukoje.

Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo ustenikumabo, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo koncentracija 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 nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume yra nenustatomas.

Usgena vartojančius pacientus galima skiepyti inaktyvuotomis ar negyvomis vakcinomis.

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

Vartojimas kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais

Psoriazės tyrimų metu ustekinumabo vartojimo kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant biologinius vaistinius preparatus, ar fototerapija saugumas ir veiksmingumas nebuvo įvertinti. Psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, metotreksato (MTX) vartojimas tuo pat metu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ar veiksmingumui. Krono ligos ir opinio kolito tyrimų duomenimis, imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų arba kortikosteroidų vartojimas tuo pat metu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ar veiksmingumui. Jeigu nusprendžiama Usgena vartoti kartu su kitais imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais arba jo pradėti vartoti vietoj kitokių imuninę sistemą slopinančių biologinių vaistinių preparatų, reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 4.5 skyrių).

Imunoterapija

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

Sunkios odos būklės

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

Su vilklige susijusios būklės

Buvo pranešimų apie ustekinumabo gydymams pacientams pasireiškusias su vilklige susijusias būkles, įskaitant odos raudonąją vilkligę ir į vilkligę panašų sindromą. Jeigu pasireiškia pažeidimų, ypač saulės veikiamose odos vietose arba kartu su artralgija, pacientas turi nedelsiant kreiptis į medikus. Jeigu patvirtinama su vilklige susijusios būklės diagnozė, reikia nutraukti ustekinumabo vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

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

Sudėtyje esantis natrijs

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

Polisorbatai

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 10,4 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,4 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gyvų vakcinų vartoti kartu su Usgena negalima (žr. 4.4 skyrių).

Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo ustekinumabo, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo koncentracija 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 nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

3 fazės ustekinumabo tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizėse buvo tirta psoriaze 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 opinio kolitu, neveikė nei kartu vartojami MTX, NVNU, 6-merkaptopurinas, azatioprinai ir geriamieji kortikosteroidai, poveikio farmakokinetikai sergantiems psoriaziniu artritu ar Krono liga pacientams nebuvo ir esant ankstesnei anti-*TNFα* vaistinių preparatų ekspozicijai, nei pacientams, sergantiems opinio kolitu ar anksčiau vartojusiems biologinius vaistinius preparatus (pvz., anti-*TNFα* vaistinius preparatus ir [arba] vedolizumabą).

In vitro tyrimo ir 1 fazės tyrimo su aktyvia Krono liga sergančiais tiriamaisiais duomenys nerodo, kad pacientams, kartu vartojantiems CYP450 substratų, reikia keisti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Psoriazės 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 tuo pat metu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ir veiksmingumui. Krono ligos ir opinio kolito tyrimų duomenimis, imuninę

sistemą slopinančių vaistinių preparatų arba kortikosteroidų vartojimas tuo pat metu neturėjo įtakos ustenikumabo saugumui ar veiksmingumui (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos 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 Usgena 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, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo ustekinumabo, po gimimo gali būti didesnė infekcijų rizika. Kūdikių, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo ustekinumabo, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti dvylika mėnesių nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo koncentracija 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 nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

Žindymas

Riboti duomenys, paskelbti mokslinėje literatūroje, rodo, kad labai mažas ustekinumabo kiekis išsiskiria 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 naudą motinai, reikia nuspręsti, ar gydymo metu ir 15 savaičių po gydymo nežindyti kūdikio, ar nutraukti gydymą Usgena.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Usgena gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusiųjų psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų kontroliuojamu laikotarpiu vartojant ustekinumabą, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (> 5 %) buvo nazofaringitas ir galvos skausmas. Sutrikimai dažniausiai buvo laikomi lengvais ir dėl jų pasireiškimo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukti neprireikė. Sunkiausia nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta vartojant ustekinumabo, yra sunkios padidėjusio

jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.4 skyrių). Bendros saugumo savybės pacientams, sergantiems psoriaze, psoriaziniu artritu, Krono liga ir opinio kolitu, buvo panašios.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikti saugumo duomenys, susiję su ustekinumabo ekspozicija suaugusiems 14-os 2 ir 3 fazės tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 6 710 pacientų (4 135, sergantys psoriaze ir (arba) psoriaziniu artritu, 1 749, sergantys Krono liga ir 826 pacientai, sergantys opinio kolitu). Jie apima ne trumpesnę kaip 6 mėnesių (4 577 pacientams) ar 1 metų (3 648 pacientams) ustekinumabo ekspoziciją kontroliuojamuoju ir nekontroliuojamuoju klinikinių tyrimų su psoriaze, psoriaziniu artritu, Krono liga ar opinio kolitu sergančiais pacientais laikotarpiu. 2 194 psoriaze, Krono liga ar opinio kolitu sergantiems pacientams ekspozicija truko ne trumpiau kaip 4-erius metus, o 1 148 psoriaze ar Krono liga sergantiems pacientams – ne trumpiau kaip 5-erius metus.

2 lentelėje pateiktas suaugusiųjų psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų, o taip pat nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką, sąrašas. Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos pagal organų sistemų klases ir dažnį, kuris 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 nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	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. Svaigulys, galvos skausmas. Nedažnas. Veido paralyžius.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas. Burnos ir ryklės skausmas. Nedažnas. Nosies užgulimas. Retas. Alerginis alveolitas, eozinofilinė pneumonija. Labai retas. Organizuojanti pneumonija.*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas. Viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas. Niežėjimas. Nedažnas. Pustulinė psoriazė, odos eksfoliacija, aknė. Retas. Eksfoliacinis dermatitas, padidėjusio jautrumo vaskulitas. Labai retas. Pūslinis pemfigoidas, odos raudonoji vilkligė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas. Nugaros skausmas, raumenų skausmas, artralgija. Labai retas. 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 niežėjimą), astenija.
--	--

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo psoriaze, psoriazinio artritu, Krono liga ir opinio kolitu sergantys pacientai, duomenimis, infekcijos ar sunkios infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, ir pacientų, kurie vartojo placebą, grupėse buvo panašus. Placebu kontroliuojamojo šių klinikinių tyrimų laikotarpio duomenimis, infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 1,36 atvejo per paciento stebėjimo metus ir 1,34 atvejo placebą 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 placebą vartojusių pacientų grupėje (15 sunkios infekcijos atvejų per 434 paciento stebėjimo metus) (žr. 4.4 skyrių).

Kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo klinikinių psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito tyrimų laikotarpio metu gautais duomenimis, kurie susiję su 15 227 paciento metų trukmės ustekinumabo ekspozicija 6 710 pacientų, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 1,2 metų (1,7 metų psoriazinės ligos tyrimuose, 0,6 metų Krono ligos tyrimuose ir 2,3 metų opinio kolito tyrimuose). Infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,85 atvejo per paciento stebėjimo metus, sunkios infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,02 atvejo per paciento metus (289 sunkių infekcijų atvejai per 15 227 paciento stebėjimo metus); praneštos sunkios infekcijos buvo 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

Psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų placebu kontroliuojamojo laikotarpio 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 placebą 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 placebą vartojusių pacientų grupėje (2 pacientams per 433 paciento stebėjimo metus).

Psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo laikotarpių duomenimis, kurie susiję su 15 205 paciento metų trukmės ustekinumabo ekspozicija 6 710 pacientų, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 1,2 metų (1,7 metų psoriazinės ligos tyrimuose, 0,6 metų Krono ligos tyrimuose ir 2,3 metų opinio kolito tyrimuose). Piktybiniai navikai, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, buvo nustatyti 76 pacientams per 15 205 paciento stebėjimo metus (0,50 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų dažnis ustekinumabu gydytiems pacientams). Piktybinių navikų dažnis, praneštas ustekinumabu gydytų pacientų grupėje, buvo panašus į tą, kuris yra tikėtinas bendroje populiacijoje (standartizuotas dažnių santykis – 0,94 [95 % pasikliautinis intervalas: 0,73, 1,18], koreguota pagal amžių, lytį ir rasę). Dažniausiai stebėti piktybiniai navikai, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, buvo prostatos vėžys, melanoma, kolorektalinis vėžys ir krūties vėžys. Kitokio nei melanoma odos vėžio dažnis ustekinumabu gydytų pacientų grupėje buvo 0,46 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (69 pacientams per 15 165 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 tikėtiną santykį bendroje populiacijoje (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos ir reakcijos į infuziją

Krono ligos ir opinio kolito indukcinio intraveninio gydymo tyrimuose nebuvo pranešta apie anafilaksijos reiškinius ar kitas sunkias su infuzija susijusias reakcijas po vienkartinės dozės pavartojimo į veną. Šiuose tyrimuose 2,2 % iš 785 placebo vartojusių pacientų ir 1,9 % iš 790 rekomenduojama ustekinumabo doze gydytų pacientų pranešė apie nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusius infuzijos metu ar per vieną valandą po infuzijos. Laikotarpiu po vaistinio preparato pateikimo į rinką 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 psoriaze

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, jie buvo gydyti iki 60 savaičių, o antrajame tyrime dalyvavo 44 pacientai nuo 6 iki 11 metų amžiaus, jie buvo gydyti iki 56 savaičių. Apskritai, nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta šių dviejų tyrimų metu (saugumo duomenys apėmė laikotarpį iki 1 metų), buvo panašūs į ankstesniuose tyrimuose stebėtus reiškinius suaugusiesiems, sergantiems plokšteline psoriaze.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu į veną vartojant iki 6 mg/kg vienkartinės dozės, 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.

Usgena 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 specifiskai jungiasi prie bendro žmogaus citokinų interleukino (IL)-12 ir IL-23 baltymo p40 subvieneto. 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, tokios kaip 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). Vis dėlto nenormali IL 12 ir IL 23 reguliacija yra susijusi su imuninės sistemos sutrikimų sukeliamomis ligomis, pavyzdžiui, psoriaze, psoriaziniu artritu, Krono liga ir opinio kolitu.

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

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

Pacientams, sergantiems opinio kolitu, gydymas ustekinumabu indukcijos fazėje sumažino uždegimo žymenis, įskaitant CRB ir kalprotektiną išmatose, ir šis poveikis išliko visą palaikymo fazę ir tyrimo pratęsimą iki 200 savaitės.

Imunizacija

Psoriazės tyrimo Nr. 2 (*PHOENIX 2*) ilgalaikio pratęsimo metu ne trumpiau kaip 3,5 metų ustekinumabu gydytiems suaugusiems pacientams išsivystė antikūnų atsakas į tiek pneumokokinę polisacharidinę, tiek stabligės vakciną, toks atsakas buvo panašus į išsivysčiusį kontrolinės grupės pacientams, kuriems sisteminis psoriazės gydymas netaikytas. Apsauginiai antikūnai prieš pneumokoką ir stabligę kiekiai bei antikūnų titrai atsirado panašiai daliai ustekinumabu gydytų bei kontrolinės grupės suaugusių pacientų.

Klinikinis veiksmingumas

Krono liga

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti trijų daugiacentrių 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 indekso [KLAI] įvertinimas nuo ≥ 220 iki ≤ 450 balų), metu. Klinikinio vystymo programa buvo sudaryta iš dviejų 8 savaitių indukcinio intraveninio gydymo tyrimų (*UNITI-1* ir *UNITI-2*), po kurių pradėtas 44 savaitių palaikomojo gydymo leidžiant vaistinių preparatų po oda atsitiktinių imčių 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 pirminė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas (apibūdinamas KLAI įvertinio sumažėjimu ≥ 100 balų), dalis 6-ąją savaitę. Veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami 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. Abiejų tyrimų metu pacientams buvo atsitiktinai priskirta 0 savaitę suleisti į veną vienkartinę dozę (arba rekomenduojamą maždaug 6 mg/kg apskaičiuotąją dozę (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje), arba fiksuotą 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. Šiame tyrime 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 %).

UNITI-1, ir *UNITI-2* tyrimuose reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų gydymo ustekinumabu grupėje pasireiškė klinikinis atsakas ir remisija, palyginti su placebo grupės pacientais

(3 lentelė). Klinikinis atsakas ir remisija ustekinumabu gydymui 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.

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 įvertinimas < 150; klinikinis atsakas yra apibrėžiamas kaip KLAI sumažėjimas bent 100 balų arba klinikinė remisija

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

* Gydymo anti-TNF α 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. Pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir jiems buvo paskirtas palaikomasis gydymas, 44 savaites leidžiant vaistinių preparatų po oda pagal vieną iš schemų: arba po 90 mg ustekinumabo kas 8 savaites, arba po 90 mg ustekinumabo kas 12 savaitių, arba placebo (rekomenduojamą dozavimą palaikomajam gydymui žr. Usgena injekcinio tirpalo (flakone) 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 indukcinijos 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-TNF α	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 įvertinimas < 150; klinikinis atsakas yra apibrėžiamas kaip KLAI sumažėjimas bent 100 balų arba klinikinė remisija

* Placebo grupė buvo sudaryta iš pacientų, kuriems buvo atsakas į ustekinumabą ir kurie buvo atsitiktinai priskirti vartoti 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 TNFα antagonistu arba jo netoleravo.

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominalusis reikšmingumas ($p < 0,05$)

IM-UNITI tyrime 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 kaip KLAI įvertinimas ≥ 220 balų ir KLAI padidėjimas ≥ 100 balų, palyginti su pradiniu įvertinimu. Iš šių pacientų 41,4 % 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 dozės 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 (dalis buvo panaši į nustatytą pacientams, kuriems pasireiškė pradinis atsakas į indukciją ustekinumabu).

51 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 šio 51 paciento, 70,6 % pacientui buvo pasiektas klinikinis atsakas ir 39,2 % pasiekta 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 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. Pirminė vertinamoji baigtis buvo supaprastinto endoskopinio Krono ligos sunkumo įvertinimo (angl. *the Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease [SES-CD]*), t. y. sudėtinio įvertinimo, kuris apėmė bendrą opų skaičių ir dydį 5 klubinės ir gaubtinės žarnos segmentuose, opų padengtos gleivinės paviršiaus dalį, bet kokių kitų pažeidimų padengtos gleivinės paviršiaus dalį ir susiaurėjimų ar striktūrų buvimą ir pobūdį, pokytį nuo pradinio rodmens. *SES-CD* įvertinimo 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 % sumažėjimu, palyginti su pradiniu nutekėjimo fistulių skaičiumi indukcijos tyrimo duomenimis), palyginti su 5 iš 11 pacientų (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 klausimyną. 8 savaitę ustekinumabą vartojusiems pacientams buvo stebėtas statistiškai reikšmingai didesnis ir kliniškai reikšmingas IBDQ bendrojo įvertinimo ir SF-36 bendrojo psichikos būklės komponento įvertinimo pagerėjimas ir UNITI-1, ir UNITI-2 tyrimuose bei SF-36 bendrojo fizinės būklės komponento įvertinimo pagerėjimas UNITI-2 tyrime, palyginti su placebo grupės pacientais. 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.

Opinis kolitas

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų daugiacentrių atliktų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo ir sunkus opinis kolitas (Mayo skalės balas nuo 6 iki 12; endoskopinė subskalė ≥ 2). Mažiausiai 52 savaites trukusi klinikinio vystymo programa buvo sudaryta iš vieno indukcinio gydymo į veną tyrimo (vadinamojo UNIFI-I), po kurių sekė gydymas iki 16 savaičių ir po to sekė 44 savaičių palaikomojo gydymo leidžiant vaistinių preparatų po oda atsitiktinio nutraukimo tyrimas (vadinamas UNIFI-M).

Pateikiami UNIFI-I ir UNIFI-M veiksmingumo rezultatai paremti centrine endoskopijų apžvalga.

Į UNIFI-I buvo įtrauktas 961 pacientas. Indukcinio gydymo tyrimų pirminė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kuriems 8-ąją savaitę pasireiškė klinikinė remisija, proporcija. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta 0 savaitę suleisti į veną vienkartinę rekomenduojamą maždaug 6 mg/kg apskaičiuotąją dozę (1 lentelė 4.2 skyriuje), arba pastovią 130 mg ustekinumabo dozę, arba placebo.

Buvo leidžiama kartu vartoti geriamuosius kortikosteroidus, imunomodulatorius ir aminosalicilatus ir 90 % pacientų toliau vartojo bent vieną iš šių vaistinių preparatų. Buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo neveiksmingas įprastas gydymo būdas (kortikosteroidai ar imunomodulatoriai) arba gydymas bent vienu biologiniu vaistiniu preparatu (TNF α antagonistais ir [arba] vedolizumabu). 49 % buvo neveiksmingas įprastas gydymo būdas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais (94 % iš jų nebuvo gydyti biologiniais vaistiniais preparatais). 51 % pacientų gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleravo. Maždaug 50 % pacientų bent 1 anksčiau taikytas anti-TNF α gydymas buvo neveiksmingas (48 % iš jų anksčiau nebuvo pasireiškęs atsakas) ir 17 % pacientų bent 1 gydymas anti-TNF α ir vedolizumabu buvo neveiksmingas.

Remiantis UNIFI-I duomenimis, reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų gydymo ustekinumabu grupėje, lyginant su placebo grupe, 8 savaitę pasireiškė klinikinė remisija (5 lentelė). Jau nuo 2-os savaitės, anksčiausio numatyto vizito metu ir po to kiekvieno vizito metu didesnei procentinei daliai ustekinumabu gydytų pacientų nebuvo kraujavimo iš tiesiosios žarnos arba buvo pasiektas normalus tuštinimosi dažnis, lyginant su placebo gydytais pacientais. Jau 2-ąją savaitę buvo pastebėtas reikšmingas dalinės Mayo skalės balo skirtumas ir simptomų remisija tarp ustekinumabu ir placebo gydytų pacientų.

Didesnis veiksmingumas buvo stebėtas apskaičiuotosios dozės grupėje (6 mg/kg), pasirinktas vertinamąsias baigtis palyginus su 130 mg dozės grupe, todėl apskaičiuotąją dozę rekomenduojama skirti kaip indukcinę dozę į veną.

5 lentelė: Svarbiausių veiksmingumo duomenų santrauka UNIFI-I tyrime (8-oji savaitė)

	Placebas N = 319	Rekomenduojama ustekinumabo dozė ^f N = 322
Klinikinė remisija pacientams*	5 %	16 % ^a
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c

kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
kuriems gydymas <i>TNF</i> ir vedolizumabu buvo neveiksmingas	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinikinis atsakas pacientams [§]	31 %	62 % ^a
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
kuriems gydymas <i>TNF</i> ir vedolizumabu buvo neveiksmingas	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Gleivinės gijimas pacientams [†]	14 %	27 % ^a
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Simptominė remisija [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinuota simptominė remisija ir gleivinės gijimas [‡]	8 %	21 % ^b

[£] Ustekinumabo infuzijos dozė, apskaičiuota pagal kūno svorį, pagal 1 lentelėje pateiktą dozavimo režimą.

* Klinikinė remisija apibrėžiama pagal Mayo skalę ≤ 2 balais, kai nė viena subskalė nėra > 1 .

§ Klinikinis atsakas apibrėžiamas, kaip ≥ 30 % ir ≥ 3 balų sumažėjimas nuo pradinio vertinimo pagal Mayo skalę, kartu sumažėjus kraujavimo iš tiesiosios žarnos, lyginant su pradiniu vertinimu, subskalei ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalei esant 0 arba 1.

¥ *TNF*α antagonistas ir (arba) vedolizumabas.

† Gleivinės gijimas apibrėžiamas pagal Mayo endoskopinę subskalę 0 arba 1.

‡ Simptomų remisija apibrėžiama pagal Mayo subskalę išmatų dažniui esant 0 arba 1 ir kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalei esant 0.

‡ Kombinuota simptomų remisija ir gleivinės gijimas apibrėžiami pagal išmatų dažnio subskalę 0 arba 1, kai kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalė yra 0 ir endoskopinė subskalė yra 0 arba 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalusis reikšmingumas ($p < 0,001$)

^c Nominalusis reikšmingumas ($p < 0,05$)

UNIFI-M tyrimo metu buvo įvertinti 523 pacientai, kuriems tyrimo *UNIFI-I* metu pasireiškė klinikinis atsakas po vienkartinės i.v. vartojamos ustekinumabo dozės. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirtas palaikomasis 44 savaitių trukmės gydymas, vaistinį preparatą leidžiant po oda pagal vieną iš planų: arba po 90 mg ustekinumabo kas 8 savaites, arba po 90 mg ustekinumabo kas 12 savaitių, arba placebo (rekomenduojamas dozavimas palaikomajam gydymui pateikiamas Usgena injekcinio tirpalo (flakone) ir injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte PCS 4.2 skyriuje).

Reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų 44-ąją savaitę pasireiškė klinikinė remisija abiejose gydymo ustekinumabu grupėse, lyginant su placebo grupe (6 lentelė).

6 lentelė: Pagrindinių tyrimo *UNIFI-M* veiksmingumo rodiklių santrauka (44-oji savaitė; 52 savaitės nuo gydymo indukcijos doze pradžios)

	Placebas* N = 175	90 mg ustekinumabo kas 8 savaites N = 176	90 mg ustekinumabo kas 12 savaitių N = 172
Klinikinė remisija pacientams**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d

kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
kuriems gydymas <i>TNF</i> ir vedolizumabu buvo neveiksmingas	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Klinikinio atsako išlaikymas 44-ąją savaitę pacientams [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
kuriems gydymas <i>TNF</i> ir vedolizumabu buvo neveiksmingas	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Gleivinės gijimas [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Klinikinės remisijos išlaikymas 44-ąją savaitę [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Nuo kortikosteroidų nepriklausoma klinikinė remisija [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Ilgalaikė remisija ^l	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Simptominė remisija [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinuota simptominė remisija ir gleivinės gijimas [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Po atsako į i.v. vartojamo ustekinumabo.

** Klinikinė remisija apibrėžiama pagal Mayo skalę ≤ 2 balais, kai nė viena subskalė nėra > 1 .

§ Klinikinis atsakas, apibrėžiamas kaip ≥ 30 % ir ≥ 3 balų sumažėjimas nuo pradinio vertinimo pagal Mayo skalę, kartu sumažėjus kraujavimo iš tiesiosios žarnos, lyginant su pradiniu vertinimu, subskalei ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalei esant 0 arba 1.

¥ *TNF*α antagonistas ir (arba) vedolizumabas.

† Gleivinės gijimas apibrėžiamas pagal Mayo endoskopinę subskalę 0 arba 1.

£ Klinikinės remisijos išlaikymas 44-ąją savaitę, apibrėžiamas kaip paciento klinikinė remisija nuo palaikomojo gydymo pradžios iki 44-osios savaitės, tarp pacientų, kuriems palaikomojo gydymo pradžioje buvo klinikinė remisija.

€ Nuo kortikosteroidų nepriklausoma klinikinė remisija apibrėžiama, kai pacientui 44-ąją savaitę yra klinikinė remisija ir jis nevartoja kortikosteroidų.

l Ilgalaikė remisija, apibrėžiama kaip remisija pagal dalinę Mayo skalę ≥ 80 % visų vizitų iki 44-osios savaitės ir dalinė remisija pagal Mayo skalę paskutinio vizito (44-ąją savaitę) metu.

‡ Simptomų remisija apibrėžiama pagal Mayo subskalę išmatų dažniui esant 0 arba 1 ir kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalei esant 0.

‡ Kombinuota simptomų remisija ir gleivinės gijimas, apibrėžiami pagal išmatų dažnio subskalę 0 arba 1, kai kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalė yra 0 ir endoskopinė subskalė yra 0 arba 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nominalusis reikšmingumas ($p < 0,001$)

d Nominalusis reikšmingumas ($p < 0,05$)

e Statistiškai nereikšminga

Teigiamas ustekinumabo poveikis klinikiniam atsakui, gleivinės gijimui ir klinikinei remisijai buvo stebimas indukcijos ir palaikomojo gydymo metu tiek pacientams, kuriems buvo neveiksmingas įprastas gydymas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais, tiek tiems, kuriems buvo neveiksmingas bent vienas gydymas *TNF*α antagonistais, įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako į gydymą *TNF*α antagonistais. Taip pat teigiamas poveikis buvo stebimas pacientams, kuriems buvo neveiksmingas bent vienas gydymas *TNF*α antagonistais ir vedolizumabu, indukcijos metu, tačiau pacientų skaičius šioje grupėje buvo per mažas, kad galima būtų daryti galutines išvadas apie teigiamą poveikį šioje grupėje palaikomojo gydymo metu.

16-ąją savaitę pasireiškęs atsakas į indukciją ustekinumabu

Ustekinumabu gydyti pacientai, kuriems 8-ąją tyrimo UNIFI-I savaitę nepasireiškė atsakas, 8-ąją savaitę po oda vartojo 90 mg ustekinumabo (36 % pacientų). Iš jų 9 % pacientų, kuriems pradžioje

atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti rekomenduojama indukcinė dozė, pasireiškė klinikinė remisija ir 58 % 16-ąją savaitę pasireiškė klinikinis atsakas.

Pacientai, kuriems nepasireiškė klinikinis atsakas indukcijos ustekinumabu metu 8-ąją *UNIFI-I* tyrimo savaitę, bet pasireiškė atsakas 16-ąją savaitę (157 pacientams), perėjo į nerandomizuotą *UNIFI-M* tyrimo dalį ir tęsė palaikomąjį gydymą kas 8 savaites; daugeliui (62 %) šių pacientų atsakas išliko ir 30 % pacientų 44-ąją savaitę pasireiškė remisija.

Tyrimo pratęsimas

Pacientai, kurie baigė dalyvavimą *UNIFI* tyrime 44 savaitę, buvo tinkami tęsti gydymą tyrimo pratęsimo metu. Tarp 400 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą ir buvo gydomi ustekinumabu kas 12 ar kas 8 savaites, simptominė remisija iki 200 savaitės imtinai bendrai išliko pacientams, kuriems įprastas gydymas (bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais) buvo neveiksmingas, ir tiems pacientams, kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas, įskaitant ir tuos pacientus, kuriems ir gydymas anti-TNF, ir gydymas vedolizumabu buvo neveiksmingi. Tarp pacientų, kurie 4-erius metus buvo gydomi ustekinumabu ir palaikomojo gydymo 200-ąją savaitę buvo įvertinti pagal visą Mayo skalę, atitinkamai 74,2 % (69 iš 93) ir 68,3 % (41 iš 60) išsilaikė gleivinės gijimas ir klinikinė remisija.

457 pacientų (1289,9 asmens metų), stebėtų iki 220 savaičių, saugumo duomenų analizė parodė, kad saugumo duomenys 44–220 savaitę buvo panašūs į stebėtus iki 44 savaitės.

Šio tyrimo pratęsimo metu, kai gydymo trukmė buvo iki 4 metų, pacientams, sergantiems opinio kolitu, jokių naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Endoskopinis normalizavimas

Endoskopinis normalizavimas apibrėžiamas kaip Mayo endoskopinės subskalės balas 0 ir buvo stebimas jau 8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę. 44-ąją tyrimo *UNIFI-M* savaitę jį pasiekė 24 % ir 29 % pacientų, gydytų ustekinumabu, atitinkamai, kas 12 ar 8 savaites, lyginant su 18 % pacientų placebo grupėje.

Histologinis ir histo-endoskopinis gleivinės gijimas

Histologinis gijimas (apibrėžiamas, kai infiltracija neutrofilais < 5 % kriptų, nėra kriptų destruktijos ir nėra erozijų, išopėjimų ar granuliacinio audinio) buvo įvertintas 8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę ir 44-ąją tyrimo *UNIFI-M* savaitę. 8-ąją savaitę pavartojus į veną vienkartinę indukcinę dozę, rekomenduojamos dozės grupėje histologinis gijimas buvo pasiektas reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų (36 %), lyginant su pacientais placebo grupėje (22 %). 44-ąją savaitę buvo pastebėtas šio poveikio išsilaikymas reikšmingai didesnei pacientų, kuriems nustatytas histologinis gijimas, daliai iš tyrimo grupių, kur ustekinumabo vartojo kas 12 savaičių (54 %) ir kas 8 savaites (59 %), lyginant su placebo (33 %).

Kombinuota histo-endoskopinio gleivinės gijimo vertinamoji baigtis apibrėžiama, kaip tiriamieji, kuriems yra ir gleivinės gijimas, ir histologinis gijimas, buvo įvertinta 8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę ir 44-ąją tyrimo *UNIFI-M* savaitę. Pacientams, vartojantiems rekomenduojamą ustekinumabo dozę, pasireiškė reikšmingas histo-endoskopinio gleivinės gijimo vertinamosios baigties pagerėjimas 8-ąją savaitę ustekinumabo grupėje (18 %), lyginant su placebo grupe (9 %). 44-ąją savaitę šio poveikio išlaikymas buvo pastebėtas reikšmingai didesnei daliai pacientų, kuriems pasireiškė histo-endoskopinis gleivinės gijimas ir kurie buvo grupėje, ustekinumabo vartojusioje kas 12 savaičių (39 %) ir kas 8 savaites (46 %), lyginant su placebo (24 %).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta pagal Uždegiminės žarnyno ligos klausimyną (UŽLK), SF-36 ir Europos gyvenimo kokybės 5 dimensijų (EQ-5D) klausimynus.

8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę pacientams, kurie vartojo ustekinumabą, lyginant su placebo, pasireiškė smarkiai didesnis ir kliniškai reikšmingas pagerėjimas pagal UŽLK bendrąją balą, EQ-5D ir EQ-5D VAS bei SF-36 bendrojo psichikos būklės įvertinimo balą ir SF-36 bendrojo fizinės būklės įvertinimo

balą. Ustekinumabu gydytiems pacientams šis pagerėjimas išsilaikė iki 44-sios tyrimo *UNIFI-M* savaitės. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, įvertintas pagal UŽLK ir SF-36, bendrai išliko tyrimo pratęsimo metu iki 200 savaitės imtinai.

Ustekinumabą vartojantiems pacientams, lyginant su vartojusiais placebo, pasireiškė reikšmingai didesnis darbo produktyvumo pagerėjimas, vertinant pagal labiau išreikštą bendrojo darbingumo ir aktyvumo sutrikimo sumažėjimą, vertintą naudojant darbo produktyvumo ir veiklos pablogėjimo – bendrosios sveikatos klausimyną (WPAI-GH).

Hospitalizacijos ir su opinio kolitu (OK) susijusios operacijos

Per 8-ias tyrimo *UNIFI-I* savaites reikšmingai mažesnei procentinei daliai tiriamųjų rekomenduojamos ustekinumabo dozės grupėje (1,6 %, 5 iš 322) prireikė su OK liga susijusios hospitalizacijos, lyginant su tiriamaisiais placebo grupėje (4,4 %, 14 iš 319), ir nė vienam tiriamajam, vartojančiam rekomenduojamą indukcinę ustekinumabo dozę, neprireikė su OK liga susijusios operacijos, lyginant su 0,6 % (2 iš 319) tiriamųjų placebo grupėje.

Per 44-ias tyrimo *UNIFI-M* savaites buvo pastebėtas reikšmingai mažesnis su OK susijusių hospitalizacijų skaičius tiriamiesiems kombinuotoje ustekinumabo grupėje (2,0 %, 7 iš 348), lyginant su tiriamaisiais placebo grupėje (5,7 %, 10 iš 175). 44-ąją savaitę mažesniame skaičiui tiriamųjų ustekinumabo grupėje (0,6 %, 2 iš 348) prireikė su OK susijusios operacijos, lyginant su tiriamaisiais placebo grupėje (1,7 %, 3 iš 175).

Imunogeninis poveikis

Gydymo ustekinumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš ustekinumabą, dauguma jų yra neutralizuojantys. Antikūnų prieš ustekinumabą atsiradimas yra susijęs su padidėjusiu ustekinumabo klirensu pacientams, sergantiems Krono liga ar opinio kolitu. 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 referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ustekinumabo, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis Krono ligos ir opinio kolito indikacijai (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 ir 127,0 µg/ml pacientams, sergantiems opinio kolitu.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

Tikslus ustekinumabo metabolizmo būdas nežinomas.

Eliminacija

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

Dozės tiesinis 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, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, nėra. Specifinių tyrimų su senyvais pacientais ar vaikais, skiriant ustekinumabą į veną, neatlikta.

Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams ustekinumabo klirenso kintamumas priklausė nuo kūno svorio, albuminų koncentracijos serume, lyties ir antikūnų prieš ustekinumabą būklės, o kūno svoris buvo pagrindinis ko-kintamasis, veikiantis pasiskirstymo tūrį. Be to, sergančiųjų Krono liga klirensui poveikį darė C reaktyvusis baltymas, tai, ar paciento gydymas *TNF* antagonistu buvo nesėkmingas, ir rasė (azijietis ar ne azijietis). Šių ko-kintamųjų įtaka sudarė maždaug $\pm 20\%$ įprastos ar referencinės atitinkamų FK parametrų vertės, todėl dėl šių ko-kintamųjų 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 naudojami žmogaus hepatocitai. 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; žr. 4.5 skyrių) aktyvumo.

1 fazės atvirojo vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo CNT01275CRD1003 metu buvo vertinamas ustekinumabo poveikis citochromo P450 fermentų aktyvumui po indukcijos ir palaikomojo dozavimo Krono liga sergantiems pacientams ($n=18$). Krono liga sergantiems pacientams kliniškai reikšmingų kofeino (CYP1A2 substrato), varfarino (CYP2C9 substrato), omeprazolo (CYP2C19 substrato), dekstrometorfano (CYP2D6 substrato) ar midazolamo (CYP3A substrato) ekspozicijos pokyčių skiriant kartu su patvirtintomis rekomenduojamomis ustekinumabo dozėmis stebėta nebuvo (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio vystymuisi ir reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų, įskaitant farmakologinio saugumo vertinimus, 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 rodmenims.

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

EDTA dinatrio druskos dihidratas

Histidinas
Histidino monohidrochloridas
Metioninas
Polisorbatas 80 (E433)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Vaistinis preparatas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus 8 valandas 15–25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas apsaugo nuo galimo mikrobiologinio užterštumo. Jei tirpalas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas.

Neatidarytas flakonas gali būti laikomas kambario temperatūroje ne aukštesnėje kaip 30 °C vieną kartą ne ilgiau kaip 7 dienas gamintojo dėžutėje, kad būtų apsaugotas nuo šviesos. Jeigu flakonas jau buvo laikytas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C), jo negalima dėti atgal į šaldytuvą. Jeigu kambario temperatūroje laikomas flakonas nėra panaudojamas per 7 dienas arba iki tinkamumo laiko pabaigos, priklausomai nuo to, kuris laikas yra ankstesnis, flakoną reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

Flakoną laikyti išorinėje 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 bromobutilo gumos kamščiu. Usgena pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakone esančio Usgena tirpalo negalima kratyti. Prieš vartojant, tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra matomų dalelių, ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas, jame nėra matomų dalelių. Jeigu tirpalas yra užšalęs, pakitusios spalvos ar drumstas, arba yra svetimkūnių, vaistinio preparato vartoti negalima.

Skiedimas

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

1. Usgena dozę ir flakonų skaičių reikia apskaičiuoti pagal paciento kūno svorį (žr. 4.2 skyrių, 1 lentelę). Kiekviename 26 ml Usgena flakone yra 130 mg ustekinumabo. Vartokite tik pilnus Usgena flakonus.

2. Iš 250 ml infuzinio maišelio ištraukite ir išpilkite tokį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo tūrį, kuris atitinka reikiamą pridėti Usgena tūrį (kiekvienam Usgena flakonui reikia išpilti 26 ml natrio chlorido tirpalo, 2 flakonams – išpilti 52 ml, 3 flakonams – išpilti 78 ml, 4 flakonams – išpilti 104 ml).
3. Iš kiekvieno flakono reikia ištraukti 26 ml Usgena ir pridėti į 250 ml infuzinį maišelį. Galutinis kiekis infuziniame maišelyje turi būti 250 ml. Švelniai sumaišyti.
4. Praskiestą tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Nevartoti, jeigu yra nepermatomų dalelių, pakitusi spalva arba yra svetimkūnių.
5. Praskiestą tirpalą suvartoti ne greičiau kaip per vieną valandą. Praskiedus, infuzinis tirpalas turi būti suvartotas per aštuonias valandas po praskiedimo infuziniame maišelyje.
6. Naudoti tik infuzijos rinkinį su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymus jungiančiu vidiniu filtru (porų dydis 0,2 mikrometro).
7. Kiekvienas flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir nesuvartotą vaistinį preparatą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1987/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. lapkričio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį 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

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas
Usgena 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Usgena 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas

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

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

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

Usgena 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 ml yra 0,04 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus ir bespalvis arba gelsvas tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Plokštelinė psoriazė

Usgena yra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkios plokštelinės psoriazės 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 psoriazė

Usgena yra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkios plokštelinės psoriazės 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)

Usgena (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 (*Crohn's*) liga

Usgena yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia aktyvia Krono liga, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą ar gydymą $\text{TNF}\alpha$ antagonistu, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, gydymui.

Opinis kolitas

Usgena yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą ar taikomą biologinę terapiją, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojamas Usgena 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.

Pacientai, 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 4 lentelę).

Psoriazinis artritas (PsA)

Rekomenduojamas Usgena 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.

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

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

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

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

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

Vaikų populiacija

Usgena saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 6 metų vaikams, sergantiems psoriaze, arba jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems psoriaziniu artritu, dar nenustatytas. Duomenų nėra.

Vaikų plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama pagal kūno masę apskaičiuota Usgena dozė nurodyta toliau (1 ir 2 lentelės). Usgena turi būti skiriama 0 ir 4 savaitę, po to kas 12 savaičių.

1 lentelė. Rekomenduojama Usgena dozė nuo vaikų psoriazės

Kūno svoris dozavimo metu	Rekomenduojama dozė
< 60 kg	0,75 mg/kg
Nuo ≥ 60 iki ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Skaiciuojant injekcijos tūrį (ml) pacientams, sveriantiems < 60 kg, naudokite tokią formulę: kūno svoris (kg) x 0,0083 (ml/kg) arba žiūrėkite 2 lentelę. Apskaičiuotas tūris turi būti apvalinamas iki artimiausio 0,01 ml ir vartojamas naudojant 1 ml graduotą švirkštą. 45 mg flakonas tiekiamas vaikams, kuriems reikia mažesnės nei visa 45 mg dozė.

2 lentelė. Usgena injekcijos tūris psoriaze sergantiems vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems < 60 kg

Kūno svoris dozavimo metu (kg)	Dozė (mg)	Injekcijos tūris (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37

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

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

Krono liga ir opinis kolitas

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

Pirmoji poodinė Usgena 90 mg injekcija turi būti vartojama 8-ąją savaitę po dozės į veną vartojimo. Po to rekomenduojamas dozavimas kas 12 savaičių.

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

Pacientams, kuriems kas 12 savaičių 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 savaičių, atsižvelgiant į klinikinį sprendimą (žr. 5.1 skyrių).

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

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

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

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

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

Usgena saugumas ir veiksmingumas gydant Krono ligą arba opinį kolitą jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Usgena 45 mg flakoną arba 45 mg ir 90 mg užpildytus švirkštus reikia vartoti tik poodinėms injekcijoms. Jeigu galima, injekcijai reikia pasirinkti psoriazės nepažeistas odos vietas.

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

Daugiau nurodymų dėl vaistinio preparato paruošimo ir specialių atsargumo priemonių 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, ustekinumabo 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 Usgena nusprendžiama vartoti pacientams, kurie serga lėtine infekcija arba anksčiau kartojo infekcijas, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Usgena, reikia nustatyti, ar pacientas neužsikrėtęs tuberkulioze. Pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, Usgena vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą Usgena, reikia pradėti latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymą. Prieš pradėdant gydymą Usgena, reikia apsvarstyti gydymą nuo tuberkuliozės ir tiems pacientams, kuriems anksčiau diagnozuota latentinė ar aktyvi tuberkuliozė, jeigu neįmanoma nustatyti, ar jiems buvo taikytas tinkamas gydymo kursas. Reikia atidžiai stebėti, ar Usgena 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 Usgena 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 ustekinumabo 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 ustekinumabo diagnozuotas piktybinis navikas, neatlikta. Taigi, jeigu nusprendžiama tokiems pacientams vartoti Usgena, gydyti reikia atsargiai.

Reikia stebėti visus pacientus, ypač tuos, kurie yra vyresni kaip 60 metų, kuriems buvo taikytas ilgalaikis gydymas imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, arba kuriems buvo taikytas gydymas PUVA (psoralenu ir švitinimu ultravioletiniais A spinduliais), 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 Usgena vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Kvėpavimo sistema

Buvo pranešimų apie alerginio alveolito, eozinofilinio plaučių uždegimo ir neinfekcinės organizuojančios pneumonijos atvejus, pasireiškusius vartojant ustekinumabo poregistraciniu laikotarpiu. Pavartojus nuo vienos iki trijų dozių pasireiškė tokie klinikiniai simptomai, kaip kosulys, dusulys ir intersticiniai infiltratai. Sunkiais atvejais pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas ir prireikė 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 ustekinumabo, 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 Usgena 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 Usgena 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.

Usgena vartojančius pacientus galima skiepyti inaktyvuotomis ar negyvimis vakcinomis.

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

Vartojimas kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais

Psoriazės 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 ir opinio kolito tyrimų duomenimis, imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų arba kortikosteroidų vartojimas kartu neturėjo įtakos ustekinumabo saugumui ar veiksmingumui. Jeigu nusprendžiama Usgena 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 Usgena gali turėti poveikį alergijos imunoterapijai, nežinoma.

Sunkios odos būklės

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

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Veiksmingumo ar saugumo skirtumų klinikinių tyrimų metu patvirtintoms indikacijoms ustekinumabo 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.

Polisorbatai

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 0,02 mg polisorbato 80, o tai atitinka 0,04 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra 0,02 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,04 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Usgena 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra 0,04 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,04 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gyvų vakcinų vartoti kartu su Usgena negalima (žr. 4.4 skyrių).

Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustenikumabu, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti šešis mėnesius 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.

3 fazės ustekinumabo tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizėse buvo tirta psoriaze 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 psoriazinio artritu, Krono liga ar opinio kolitu, neveikė nei kartu vartojami MTX, NVNU, 6-merkaptopurinas, azatioprinas ir geriamieji kortikosteroidai, poveikio farmakokinetikai sergantiems psoriazinio artritu ar Krono liga pacientams nebuvo ir esant ankstesnei anti-*TNFα* vaistinių preparatų ekspozicijai, nei pacientams, sergantiems opinio kolitu ar anksčiau vartojusiems biologinius vaistinius preparatus (pvz., anti-*TNFα* vaistinius preparatus ir [arba] vedolizumabą).

In vitro tyrimo ir 1 fazės tyrimo su aktyvia Krono liga sergančiais tiriamaisiais duomenys nerodo, kad pacientams, kartu vartojantiems CYP450 substratus, reikėtų keisti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Prosiarės 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 ir opinio kolito 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 Usgena 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 išsiskiria 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 Usgena naudą motinai, reikia nuspręsti, ar gydymo metu ir 15 savaičių po gydymo nežindyti kūdikio, ar nutraukti gydymą Usgena.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Usgena gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusiųjų psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų kontroliuojamosios fazės metu vartojant ustekinumabo, dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (> 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 ustekinumabo, yra sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.4 skyrių). Bendras saugumo profilis buvo panašus pacientams, sergantiems psoriaze, psoriaziniu artritu, Krono liga ir opinio kolitu.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikti saugumo duomenys, susiję su ustekinumabo ekspozicija suaugusiems 14-os 2 ir 3 fazės tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 6 710 pacientų (4 135, sergantys psoriaze ir (arba) psoriaziniu artritu, 1 749, sergantys Krono liga, ir 826 pacientai, sergantys opinio kolitu). Jie apima ne trumpesnę kaip 6 mėnesių (4 577 pacientams) ar 1 metų (3 648 pacientams) ustekinumab ekspoziciją kontroliuojamuoju ir nekontroliuojamuoju klinikinių tyrimų su psoriaze, psoriaziniu artritu, Krono liga ar opinio kolitu sergančiais pacientais laikotarpiu. 2 194 psoriaze, Krono liga ar opinio kolitu sergantiems pacientams ekspozicija truko ne trumpiau kaip 4-erius metus, o 1 148 psoriaze ar Krono liga sergantiems pacientams – ne trumpiau kaip 5-erius metus. 3 lentelėje pateiktas suaugusiųjų psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito 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 nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 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 psoriazė, 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 psoriaze, psoriazinio artritu, Krono liga ir opinio kolito sergantys pacientai, duomenimis, infekcijos ar sunkios infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabo, ir pacientų, kurie vartojo placebą, grupėse buvo panašus. Placebu kontroliuojamosios šių klinikinių tyrimų fazės duomenimis, infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabo, grupėje buvo 1,36 atvejo per paciento stebėjimo metus ir 1,34 atvejo placebą vartojusių pacientų grupėje. Sunkių infekcijų dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabo, grupėje buvo 0,03 atvejo per paciento stebėjimo metus (30 sunkios infekcijos atvejų per 930 paciento stebėjimo metų) ir 0,03 atvejo placebą vartojusių pacientų grupėje (15 sunkios infekcijos atvejų per 434 paciento stebėjimo metus) (žr. 4.4 skyrių).

Kontroliuojamosios ir nekontroliuojamosios klinikinių psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito tyrimų fazių metu gautais duomenimis, kurie susiję su 15 227 paciento metų trukmės ustekinumabo ekspozicija 6 710 pacientų, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 1,2 metų (1,7 metų

psoriazinės ligos tyrimuose, 0,6 metų Krono ligos tyrimuose ir 2,3 metų opinio kolito tyrimuose). Infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabo, grupėje buvo 0,85 atvejo per paciento stebėjimo metus, sunkios infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabo, grupėje buvo 0,02 atvejo per paciento metus (289 sunkių infekcijų atvejai per 15 227 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

Psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų placebo kontroliuojamosios fazės metu piktybinių navikų, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabo, 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 ustekinumabo, 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).

Psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų kontroliuojamosios ir nekontroliuojamosios fazių duomenimis, kurie susiję su 15 205 paciento metų trukmės ustekinumabo ekspozicija 6 710 pacientų, stebėjimo laikotarpio mediana buvo 1,2 metų (1,7 metų psoriazinės ligos tyrimuose, 0,6 metų Krono ligos tyrimuose ir 2,3 metų opinio kolito tyrimuose). Piktybiniai navikai, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, buvo nustatyti 76 pacientams per 15 205 paciento stebėjimo metus (0,50 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų dažnis ustekinumabu gydytiems pacientams). Piktybinių navikų dažnis, praneštas ustekinumabu gydytų pacientų grupėje, buvo panašus į tą, kuris yra tikėtinas bendroje populiacijoje (standartizuotas dažnių santykis – 0,94 [95 % pasikliautinis intervalas: 0,73, 1,18], koreguota pagal amžių, lytį ir rasę). Dažniausiai stebėti piktybiniai navikai, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, buvo prostatos vėžys, melanoma, kolorektalinis vėžys ir krūties vėžys. Kitokio nei melanoma odos vėžio dažnis ustekinumabu gydytų pacientų grupėje buvo 0,46 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (69 pacientams per 15 165 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

Psoriazės 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 psoriaze

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 psoriaze.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją **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.

Usgena 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: psoriaze, psoriaziniu artritu, Krono liga ir opinio kolitu.

Ustekinumabas, prisijungdamas prie bendro IL-12 ir IL-23 p40 subvieneto, gali sukelti klinikinį poveikį psoriazės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito 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.

Opiniu kolitu sergantiems pacientams gydymas ustekinumabu iššaukė uždegiminių žymenų, įskaitant CRB ir kalprotektino išmatose kiekį, sumažėjimą indukcijos fazės metu, kuris buvo išlaikytas palaikomosios fazės ir tyrimo pratęsimo metu iki 200 savaitės imtinai.

Imunizacija

Psoriazės 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 psoriazės gydymas netaikytas. Panašiai daliai suaugusių pacientų atsirado apsauginiai antikūnai prieš pneumokoką ir stabligę kiekliai, ir antikūnų titrai tarp ustekinumabu gydytų bei kontrolinės grupės pacientų buvo panašūs.

Klinikinis veiksmingumas

Plokštelinė psoriazė (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 psoriaze 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 psoriaze, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į ciklosporiną, MTX ar PUVA, jie tokio gydymo netoleravo arba jiems jis buvo kontraindikuotinas.

Psoriazės 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 ustekinumabo, 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 ustekinumabo (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 psoriazės ploto ir sunkumo atsako indeksas 75 (bent 75 % ŽPSI pagerėjimas, palyginti su buvusiu prieš gydymą) atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti arba ustekinumabo 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.

Psoriazės tyrime Nr. 2 (*PHOENIX 2*) dalyvavo 1 230 pacientų. 61 % šių pacientų nereagavo į sisteminį gydymą, tokio gydymo netoleravo arba toks gydymas buvo kontraindikuotinas. Pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti ustekinumabo, 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 ustekinumabo (arba 45 mg, arba 90 mg). Visi pacientai buvo stebėti iki 52 savaičių po pirmojo tiriamojo vaistinio preparato paskyrimo.

Psoriazės tyrimo Nr. 3 (*ACCEPT*) metu buvo ištirti 903 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia psoriaze, 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 pradedant gydymą, ligos simptomai visose psoriazės tyrimų Nr. 1 ir Nr. 2 gydymo grupėse buvo panašūs, vidutinis ŽPSI balas prieš pradedant gydymą buvo nuo 17 iki 18, vidutinis kūno paviršiaus plotas (KPP) prieš pradedant gydymą buvo ≥ 20 , vidutinis dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas (DGKI) nuo 10 iki 12. Maždaug vienam trečdaliui (psoriazės tyrimas Nr. 1) ir vienam ketvirtadaliui (psoriazės tyrimas Nr. 2) asmenų pasireiškė su psoriaze susijęs artritas (psoriazinis artritas, PsA). Panašus ligos sunkumas nustatytas ir psoriazės 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. 4 ir 5 lenteles).

4 lentelė. Psoriazės 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
Psoriazės tyrimas Nr. 1					
Randomizuotų pacientų 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 %)
Psoriazės tyrimas Nr. 2					
Randomizuotų pacientų 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

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

	Psoriazės tyrimas Nr. 3		
	Etanerceptas 24 dozės (50 mg du kartus per savaitę)	Ustekinumabas 2 dozės (0 ir 4-tą savaitę)	
		45 mg	90 mg
Randomizuotų pacientų 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.

Psoriazės 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 ustekinumabo pagal pradinę gydymo schemą, per 12 savaitių po gydymo atnaujinimo 85 % vėl pasireiškė ŽPSI 75 atsakas.

Psoriazės 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 psoriazės tyrimo Nr. 2 metu 4-tą ir 12-tą savaitėmis, kuris išliko 24 savaites. Psoriazės tyrimo Nr. 1 duomenimis, visose gydymo ustekinumabu grupėse, palyginti su placebo, nustatytas žymiai didesnis nagų psoriazės palengvėjimas (nagų psoriazės sunkumo indekso) pagal fizinės ir psichinės būklės bendrąjį balą SF-36 bei *Itch* vizualinių atitikmenų skalę (VAS). Psoriazės 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 deformuojantį 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 savaitių ($q12w$). 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. Pirminė 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 6 lentelėje.

6 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 pacientų 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
Pacientų, kurių KPP ^d ≥ 3 %, skaičius	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 %)
Pacientų, kurių KPP ^d ≥ 3 %, skaičius	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 %)
Pacientų, kurių KPP ^d ≥ 3 %, skaičius	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 psoriazės 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 pirmiau buvo gydyti anti-TNF α vaistiniais preparatais, vartodami ustekinumabo pasiekė didesnę 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, pokyčiu, 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 vartoto 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 referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ustekinumabo, juvenilinio idiopatinio artrito tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Vaikų plokštelinė psoriazė

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

Paaugliai (12–17 metų amžiaus)

Ustekinumabo veiksmingumas buvo tirtas 110 nuo 12 iki 17 metų vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze 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 psoriazės simptomų ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, palyginti su vartojusiais placebo (7 lentelė).

Visi pacientai buvo stebėti dėl veiksmingumo iki 52 savaičių po tiriamojo vaistinio preparato pavartojimo pirmąjį 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 pirmąjį 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 (7 lentelė).

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

Vaikų psoriazės 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
BGI			
BGI 0 (simptomų nėra) arba 1 (minimalūs simptomai)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
BGI 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 psoriaze 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 sulaidžiant 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 psoriazės simptomų ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas (8 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 (8 lentelė).

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

Vaikų psoriazės 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 (63,6 %)	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 daugiacentrinių 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 pirminė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, 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. Usgena 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 (9 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.

9 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-TNF α 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 preparatų 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. 10 lentelę).

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

	Placebas*	90 mg ustekinumabo kas 8 savaites	90 mg ustekinumabo kas 12 savaičių
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	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-TNF α	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 TNF α antagonistu, buvo neveiksmingas.

[§] Pacientai, kurie nereagavo į gydymą arba netoleravo gydymo TNF α 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 preparatų kas 12 savaičių, ir jiems buvo leista pakeisti dozę, kad galėtų vartoti ustekinumabo 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).

51 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. Pirminė 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 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, ustekinumabo 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.

Opinis kolitas

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų daugiaucenčių atliktų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kuriems

buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo ir sunkus opinis kolitas (*Mayo* skalės balas nuo 6 iki 12; endoskopinė subskalė ≥ 2). Mažiausiai 52 savaites trukusi klinikinio vystymo programa buvo sudaryta iš vieno indukcinio gydymo į veną tyrimo (vadinamojo *UNIFI-I*), po kurio sekė gydymas iki 16 savaičių ir po to sekė 44 savaičių palaikomojo gydymo leidžiant vaistinių preparatų po oda atsitiktinio nutraukimo tyrimas (vadinamas *UNIFI-M*).

Pateikiami *UNIFI-I* ir *UNIFI-M* veiksmingumo rezultatai paremti centrine endoskopijų apžvalga.

Į *UNIFI-I* buvo įtrauktas 961 pacientas. Indukcinio gydymo tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kuriems 8-ąją savaitę pasireiškė klinikinė remisija, proporcija. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta 0 savaitę suleisti į veną vienkartinę rekomenduojamą maždaug 6 mg/kg apskaičiuotąją dozę (1 lentelė 4.2 skyriuje) arba pastovią 130 mg ustekinumabo dozę, arba placebą.

Buvo leidžiama kartu vartoti geriamuosius kortikosteroidus, imunomodulatorius ir aminosalicilatus ir 90 % pacientų toliau vartojo bent vieną iš šių vaistinių preparatų. Buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo neveiksmingas įprastas gydymo būdas (kortikosteroidai ar imunomodulatoriai) arba gydymas bent vienu biologiniu vaistiniu preparatu (*TNF α* antagonistais ir [arba] vedolizumabu). 49 % buvo neveiksmingas įprastas gydymo būdas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais (94 % iš jų nebuvo gydyti biologiniais vaistiniais preparatais). 51 % pacientų gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas arba jie tokio gydymo netoleravo. Maždaug 50 % pacientų bent 1 anksčiau taikytas anti-*TNF α* gydymas buvo neveiksmingas (48 % iš jų anksčiau nebuvo pasireiškęs atsakas) ir 17 % pacientų bent 1 gydymas anti-*TNF α* ir vedolizumabu buvo neveiksmingas.

Tyrimo *UNIFI-I* metu reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų gydymo ustekinumabu grupėje, lyginant su placebo grupe, 8 savaitę pasireiškė klinikinė remisija (11 lentelė). Jau nuo 2-os savaitės, anksčiausio numatyto vizito metu ir po to kiekvieno vizito metu didesnei procentinei daliai ustekinumabu gydytų pacientų nebuvo kraujavimo iš tiesiosios žarnos arba buvo pasiektas normalus tuštinimosi dažnis, lyginant su placebo gydytais pacientais. Jau 2-ąją savaitę buvo pastebėtas reikšmingas dalinės *Mayo* skalės balo skirtumas ir simptomų remisija tarp ustekinumabu ir placebo gydytų pacientų.

Didesnis veiksmingumas buvo stebėtas apskaičiuotosios dozės grupėje (6 mg/kg), pasirinktas vertinamąsias baigtis palyginus su 130 mg dozės grupe, todėl apskaičiuotąją dozę rekomenduojama skirti kaip indukcinijos dozę į veną.

11 lentelė: Svarbiausiųjų veiksmingumo duomenų santrauka *UNIFI-I* tyrime (8-oji savaitė)

	Placebas N = 319	Rekomenduojama ustekinumabo dozė[£] N = 322
Klinikinė remisija pacientams*	5 %	16 % ^a
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
kuriems gydymas <i>TNF</i> ir vedolizumabu buvo neveiksmingas	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinikinis atsakas pacientams [§]	31 %	62 % ^a
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
kuriems gydymas <i>TNF</i> ir vedolizumabu buvo neveiksmingas	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Gleivinės gijimas pacientams [†]	14 %	27 % ^a

kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Simptominė remisija [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinuota simptominė remisija ir gleivinės gijimas [‡]	8 %	21 % ^b

[‡] Ustekinumabo infuzijos dozė, apskaičiuota pagal kūno svorį, pagal 1 lentelėje pateiktą dozavimo režimą.

* Klinikinė remisija apibrėžiama pagal Mayo skalę ≤ 2 balais, kai nė viena subskalė nėra > 1 .

§ Klinikinis atsakas apibrėžiamas, kaip ≥ 30 % ir ≥ 3 balų sumažėjimas nuo pradinio vertinimo pagal Mayo skalę, kartu sumažėjus kraujavimo iš tiesiosios žarnos, lyginant su pradiniu vertinimu, subskalei ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalei esant 0 arba 1.

¥ *TNF*α antagonistas ir (arba) vedolizumabas.

† Gleivinės gijimas apibrėžiamas pagal Mayo endoskopinę subskalę 0 arba 1.

‡ Simptomų remisija apibrėžiama pagal Mayo subskalę išmatų dažniui esant 0 arba 1 ir kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalei esant 0.

‡ Kombinuota simptomų remisija ir gleivinės gijimas apibrėžiami pagal išmatų dažnio subskalę 0 arba 1, kai kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalė yra 0 ir endoskopinė subskalė yra 0 arba 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalusis reikšmingumas ($p < 0,001$)

^c Nominalusis reikšmingumas ($p < 0,05$)

UNIFI-M tyrimo metu buvo įvertinti 523 pacientai, kuriems tyrimo *UNIFI-I* metu pasireiškė klinikinis atsakas po vienkartinės i.v. vartojamos ustekinumabo dozės. Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirtas palaikomasis 44 savaitių trukmės gydymas, vaistinių preparatų leidžiant po oda pagal vieną iš planų: arba po 90 mg ustekinumabo kas 8 savaites, arba po 90 mg ustekinumabo kas 12 savaitių, arba placebo (rekomenduojamas dozavimas palaikomajam gydymui pateikiamas Usgena injekcinio tirpalo (flakone) ir injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte PCS PCS 4.2 skyriuje).

Reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų 44-ąją savaitę pasireiškė klinikinė remisija abiejose gydymo ustekinumabu grupėse, lyginant su placebo grupe (12 lentelė).

12 lentelė: Pagrindinių tyrimo *UNIFI-M* veiksmingumo rodiklių santrauka (44-oji savaitė; 52 savaitės nuo gydymo indukcijos doze pradžios)

	Placebas* N = 175	90 mg ustekinumabo kas 8 savaites N = 176	90 mg ustekinumabo kas 12 savaitių N = 172
Klinikinė remisija pacientams**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
kuriems gydymas <i>TNF</i> ir vedolizumabu buvo neveiksmingas	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Klinikinio atsako išlaikymas 44-ąją savaitę pacientams [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
kuriems įprastas gydymo būdas buvo neveiksmingas, bet ne gydymas biologiniais vaistiniais preparatais	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
kuriems gydymas biologiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^a	56 % (39/70) ^b
kuriems gydymas <i>TNF</i> ir vedolizumabu buvo neveiksmingas	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Gleivinės gijimas [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b

Klinikinės remisijos išlaikymas 44-ąją savaitę [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Nuo kortikosteroidų nepriklausoma klinikinė remisija [£]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Ilgalaikė remisija ^l	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Simptominė remisija [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinuota simptominė remisija ir gleivinės gijimas [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Po atsako į i.v. vartojamo ustekinumabo.

** Klinikinė remisija apibrėžiama pagal Mayo skalę ≤ 2 balais, kai nė viena subskalė nėra > 1.

§ Klinikinis atsakas, apibrėžiamas kaip ≥ 30 % ir ≥ 3 balų sumažėjimas nuo pradinio vertinimo pagal Mayo skalę, kartu sumažėjus kraujavimo iš tiesiosios žarnos, lyginant su pradiniu vertinimu, subskalei ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalei esant 0 arba 1.

¥ *TNFα* antagonistas ir (arba) vedolizumabas.

† Gleivinės gijimas apibrėžiamas pagal Mayo endoskopinę subskalę 0 arba 1.

£ Klinikinės remisijos išlaikymas 44-ąją savaitę, apibrėžiamas kaip paciento klinikinė remisija nuo palaikomojo gydymo pradžios iki 44-osios savaitės, tarp pacientų, kuriems palaikomojo gydymo pradžioje buvo klinikinė remisija.

£ Nuo kortikosteroidų nepriklausoma klinikinė remisija apibrėžiama, kai pacientui 44-ąją savaitę yra klinikinė remisija ir jis nevartoja kortikosteroidų.

l Ilgalaikė remisija, apibrėžiama kaip remisija pagal dalinę Mayo skalę ≥ 80 % visų vizitų iki 44-osios savaitės ir dalinė remisija pagal Mayo skalę paskutinio vizito (44-ąją savaitę) metu.

‡ Simptomų remisija apibrėžiama pagal Mayo subskalę išmatų dažniui esant 0 arba 1 ir kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalei esant 0.

‡ Kombinuota simptomų remisija ir gleivinės gijimas, apibrėžiami pagal išmatų dažnio subskalę 0 arba 1, kai kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalė yra 0 ir endoskopinė subskalė yra 0 arba 1.

a p < 0,001

b p < 0,05

c Nominalusis reikšmingumas (p < 0,001)

d Nominalusis reikšmingumas (p < 0,05)

e Statistiškai nereikšminga

Teigiamas ustekinumabo poveikis klinikiniam atsakui, gleivinės gijimui ir klinikinei remisijai buvo stebimas indukcijos ir palaikomojo gydymo metu tiek pacientams, kuriems buvo neveiksmingas įprastas gydymas, bet ne gydymas biologiniais vaistinėmis preparatais, tiek tiems, kuriems buvo neveiksmingas bent vienas gydymas *TNFα* antagonistais, įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako į gydymą *TNFα* antagonistais. Taip pat teigiamas poveikis buvo stebimas pacientams, kuriems buvo neveiksmingas bent vienas gydymas *TNFα* antagonistais ir vedolizumabu, indukcijos metu, tačiau pacientų skaičius šioje grupėje buvo per mažas, kad galima būtų daryti galutines išvadas apie teigiamą poveikį šioje grupėje palaikomojo gydymo metu.

16-ąją savaitę pasireiškęs atsakas į indukciją ustekinumabu

Ustekinumabu gydyti pacientai, kuriems 8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę nepasireiškė atsakas, 8-ąją savaitę po oda vartojo 90 mg ustekinumabo (36 % pacientų). Iš jų 9 % pacientų, kuriems pradžioje atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti rekomenduojama indukcinė dozė, pasireiškė klinikinė remisija ir 58 % 16-ąją savaitę pasireiškė klinikinis atsakas.

Pacientai, kuriems nepasireiškė klinikinis atsakas indukcijos ustekinumabu metu 8-ąją *UNIFI-I* tyrimo savaitę, bet pasireiškė atsakas 16-ąją savaitę (157 pacientams), perėjo į nerandomizuotą *UNIFI-M* tyrimo dalį ir tęsė palaikomąjį gydymą kas 8 savaites; daugeliui (62 %) šių pacientų atsakas išliko ir 30 % pacientų 44-ąją savaitę pasireiškė remisija.

Tyrimo pratęsimas

Pacientai, kurie baigė dalyvavimą *UNIFI* tyrime 44 savaitę, buvo tinkami tęsti gydymą tyrimo pratęsimo metu. Tarp 400 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą ir buvo gydomi ustekinumabu kas 12 ar kas 8 savaites, simptominė remisija iki 200 savaitės imtinai bendrai išliko pacientams, kuriems įprastas gydymas (bet ne gydymas biologiniais vaistinėmis preparatais) buvo neveiksmingas, ir tiems pacientams, kuriems gydymas biologiniais vaistinėmis preparatais buvo neveiksmingas, įskaitant ir tuos pacientus, kuriems ir gydymas anti-TNF, ir gydymas vedolizumabu

buvo neveiksmingi. Tarp pacientų, kurie 4-erius metus buvo gydomi ustekinumabu ir palaikomojo gydymo 200-ąją savaitę buvo įvertinti pagal visą Mayo skalę, atitinkamai 74,2 % (69 iš 93) ir 68,3 % (41 iš 60) išsilaikė gleivinės gijimas ir klinikinė remisija.

457 pacientų (1289,9 asmens metų), stebėtų iki 220 savaitių, saugumo duomenų analizė parodė, kad saugumo duomenys 44–220 savaitę buvo panašūs į stebėtus iki 44 savaitės.

Šio tyrimo pratęsimo metu, kai gydymo trukmė buvo iki 4 metų, pacientams, sergantiems opiniu kolitu, jokių naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Endoskopinis normalizavimas

Endoskopinis normalizavimas apibrėžiamas kaip Mayo endoskopinės subskalės balas 0 ir buvo stebimas jau 8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę. 44-ąją tyrimo *UNIFI-M* savaitę jį pasiekė 24 % ir 29 % pacientų, gydytų ustekinumabu, atitinkamai, kas 12 ar 8 savaites, lyginant su 18 % pacientų placebo grupėje.

Histologinis ir histo-endoskopinis gleivinės gijimas

Histologinis gijimas (apibrėžiamas, kai infiltracija neutrofilais < 5 % kriptų, nėra kriptų destruktijos ir nėra erozijų, išopėjimų ar granuliacinio audinio) buvo įvertintas 8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę ir 44-ąją tyrimo *UNIFI-M* savaitę. 8-ąją savaitę pavartojus į veną vienkartinę indukcinę dozę, rekomenduojamos dozės grupėje histologinis gijimas buvo pasiektas reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų (36 %), lyginant su pacientais placebo grupėje (22 %). 44-ąją savaitę buvo pastebėtas šio poveikio išsilaikymas reikšmingai didesnei pacientų, kuriems nustatytas histologinis gijimas, daliai iš tyrimo grupių, kur ustekinumabo vartojo kas 12 savaitių (54 %) ir kas 8 savaites (59 %), lyginant su placebo (33 %).

Kombinuota histo-endoskopinio gleivinės gijimo vertinamoji baigtis apibrėžiama, kaip tiriamieji, kuriems yra ir gleivinės gijimas, ir histologinis gijimas, buvo įvertinta 8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę ir 44-ąją tyrimo *UNIFI-M* savaitę. Pacientams, vartojantiems rekomenduojamą ustekinumabo dozę, pasireiškė reikšmingas histo-endoskopinio gleivinės gijimo vertinamosios baigties pagerėjimas 8-ąją savaitę ustekinumabo grupėje (18 %), lyginant su placebo grupe (9 %). 44-ąją savaitę šio poveikio išlaikymas buvo pastebėtas reikšmingai didesnei daliai pacientų, kuriems pasireiškė histo-endoskopinis gleivinės gijimas ir kurie buvo grupėje, ustekinumabo vartojusioje kas 12 savaitių (39 %) ir kas 8 savaites (46 %), lyginant su placebo (24 %).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta pagal Uždegiminės žarnyno ligos klausimyną (UŽLK), SF-36 ir Europos gyvenimo kokybės 5 dimensijų (EQ-5D) klausimynus.

8-ąją tyrimo *UNIFI-I* savaitę pacientams, kurie vartojo ustekinumabą, lyginant su placebo, pasireiškė smarkiai didesnis ir kliniškai reikšmingas pagerėjimas pagal UŽLK bendrąjį balą, EQ-5D ir EQ-5D VAS bei SF-36 bendrojo psichikos būklės įvertinimo balą ir SF-36 bendrojo fizinės būklės įvertinimo balą. Ustekinumabu gydytiems pacientams šis pagerėjimas išsilaikė iki 44-sios tyrimo *UNIFI-M* savaitės. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, įvertintas pagal UŽLK ir SF-36, bendrai išliko tyrimo pratęsimo metu iki 200 savaitės imtinai.

Ustekinumabą vartojantiems pacientams, lyginant su vartojusiais placebo, pasireiškė reikšmingai didesnis darbo produktyvumo pagerėjimas, vertinant pagal labiau išreikštą bendrojo darbingumo ir aktyvumo sutrikimo sumažėjimą, vertintą naudojant darbo produktyvumo ir veiklos pablogėjimo – bendrosios sveikatos klausimyną (WPAI-GH).

Hospitalizacijos ir su opiniu kolitu (OK) susijusios operacijos

Per 8-ias tyrimo *UNIFI-I* savaites reikšmingai mažesnei procentinei daliai tiriamųjų rekomenduojamos ustekinumabo dozės grupėje (1,6 %, 5 iš 322) prireikė su OK liga susijusios hospitalizacijos, lyginant su tiriamaisiais placebo grupėje (4,4 %, 14 iš 319), ir nė vienam tiriamajam, vartojančiam rekomenduojamą indukcinę ustekinumabo dozę, neprireikė su OK liga susijusios operacijos, lyginant su 0,6 % (2 iš 319) tiriamųjų placebo grupėje.

Per 44-ias tyrimo *UNIFI-M* savaites buvo pastebėtas reikšmingai mažesnis su OK susijusių hospitalizacijų skaičius tiriamiesiems kombinuotoje ustekinumabo grupėje (2,0 %, 7 iš 348), lyginant su tiriamaisiais placebo grupėje (5,7 %, 10 iš 175). Per 44-ias savaites mažesniai skaičiai tiriamųjų ustekinumabo grupėje (0,6 %, 2 iš 348) prireikė su OK susijusios operacijos, lyginant su tiriamaisiais placebo grupėje (1,7 %, 3 iš 175).

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 ar opinio kolito ar opinio kolito 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 referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ustekinumabo, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis Krono ligos ir opinio kolito 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 psoriaze, vidutinis t_{max} rodmuo panašus į sveikų asmenų.

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

Tikslus ustekinumabo metabolizmo būdas nežinomas.

Eliminacija

Sisteminio klirens mediana (CL) po vienkartinės ustekinumabo dozės į veną suleidimo pacientams, kurie serga psoriaze, yra nuo 1,99 iki 2,34 ml per parą/kg. Visų psoriazės ir psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, ustekinumabo pusinės eliminacijos periodo mediana ($t_{1/2}$) pacientų, kurie serga psoriaze, psoriaziniu artritu, Krono liga ar opinio kolitu, 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 psoriaze, 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.

Kinetikos priklausomumas nuo dozės

Pacientams, kurie serga psoriaze, 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 psoriaze, 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 po oda vaistinį preparatą kas 12 savaičių, ustekinumabo kaupimosi serume bėgant laikui nenustatyta.

Remiantis Krono liga ir opinio kolitu 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. Leidžiant 90 mg ustekinumabo kas 8 ar kas 12 savaičių, mažiausiųjų pusiausvyros apykaitos ustekinumabo koncentracijų medianos kitimo sritys pacientų, sergančių opinio kolitu, organizme buvo atitinkamai nuo 2,69 µg/ml iki 3,09 µg/ml ir nuo 0,92 µg/ml iki 1,19 µg/ml. Mažiausiosios pusiausvyros apykaitos ustekinumabo koncentracijos leidžiant 90 mg ustekinumabo dozę kas 8 savaites buvo susijusios su didesniais klinikinės remisijos dažniais, palyginti su mažiausiomis pusiausvyros apykaitos ustekinumabo koncentracijomis leidžiant 90 mg ustekinumabo dozę kas 12 savaičių.

Kūno svorio įtaka farmakokinetikai

Populiacijos farmakokinetikos analizės, kuriai buvo naudoti psoriaze 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 ir opinio kolitu 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 mažiausiųjų ustekinumabo koncentracijų kraujo serume padidėjimu su kartu padidėjusiu veiksmingumu. Opinio kolito atveju FK populiacijos modeliu paremtos simuliacijos parodė, kad pakeitus dozę iš 90 mg kas 12 savaičių į 90 mg kas 8 savaites tikėtina 3 kartus padidės mažiausios pusiausvyros apykaitos ustekinumabo koncentracijos. Be to, remiantis klinikinių tyrimų su pacientais, sergančiais opinio kolitu, duomenimis, buvo nustatytas teigiamas ekspozicijos-atsako ryšys tarp mažiausiųjų koncentracijų, klinikinės remisijos ir gleivinės gijimo.

Ypatingos populiacijos

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

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

Remiantis pacientų sergančių Krono liga ir opiniu kolitu, duomenimis, ustekinumabo klirenso kintamumas priklausė nuo kūno masės, albuminų koncentracijos serume, lyties ir aptiktų ar neaptiktų antikūnų prieš ustekinumabą, o kūno masė buvo pagrindinis lydintysis 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 lydintiems 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 psoriaze sergančių vaikų populiacijos pacientų nuo 6 iki 17 metų, vartojančių rekomenduojamą, pagal kūno masę apskaičiuotą vaistinio preparato dozę, serume bendrai buvo panašios į koncentracijas psoriaze sergančių suaugusiųjų populiacijos pacientų, gydytų suaugusiųjų doze. Ustekinumabo koncentracijos psoriaze 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).

1 fazės atvirojo vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo CNTO1275CRD1003 metu buvo vertinamas ustekinumabo poveikis citochromo P450 fermentų aktyvumui po indukcijos ir palaikomojo dozavimo Krono liga sergantiems pacientams (n=18). Krono liga sergantiems pacientams kliniškai reikšmingų kofeino (CYP1A2 substrato), varfarino (CYP2C9 substrato), omeprazolo (CYP2C19 substrato), dekstrometorfano (CYP2D6 substrato) ar midazolamo (CYP3A substrato) ekspozicijos pokyčių skiriant kartu su patvirtintomis rekomenduojamomis ustekinumabo dozėmis stebėta nebuvo (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 psoriaze 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

Histidinas
Histidinas monohidrochloridas
Polisorbatas 80 (E433)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas

18 mėnesių

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

4 metai

Usgena 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

4 metai

Atskiri užpildyti švirkštai gali būti laikomi kambario temperatūroje iki 30 °C ilgiausiai iki 30 dienų gamintojo dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos. Išėmus iš šaldytuvo, ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje reikia užrašyti 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.

Flakoną arba užpildytą švirkštą laikyti išorinėje 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

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas

0,5 ml injekcinio tirpalo yra I tipo stiklo 2 ml talpos flakone, uždarytame padengtu bromobutilo gumos kamščiu.

Pakuotėje yra: 1 flakonas.

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,5 ml injekcinio tirpalo yra užpildytame I tipo stiklo 1 ml talpos švirkšte su tvirtai uždėta 29 dydžio adata, pailgintais pirštams uždėti skirtais kraštais, pasyvia adatos apsaugine priemone ir stūmoklio kamščiu (bromobutilo gumos), stūmoklio strypu ir kietu adatos gaubtu (KAG).

Pakuotėje yra: 1 užpildytas švirkštas.

Usgena 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 ml injekcinio tirpalo yra užpildytame I tipo stiklo 1 ml talpos švirkšte su tvirtai uždėta 29 dydžio adata, pailgintais pirštams uždėti skirtais kraštais, pasyvia adatos apsaugine priemone ir stūmoklio kamščiu (bromobutilo gumos), stūmoklio strypu ir kietu adatos gaubtu (KAG).

Pakuotėje yra: 1 arba 2 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakone arba užpildytame švirkšte esančio Usgena tirpalo negalima stipriai kratyti. Prieš vartojant po oda, reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių, ir įvertinti, ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas, jame praktiškai nėra matomų dalelių. Jeigu tirpalas yra užšalęs, jo spalva pakitusi arba tirpalas drumstas, arba yra didelių dalelių, vaistinio preparato vartoti negalima. Prieš vartojant, Usgena reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos). Išsamias vartojimo instrukcijas žr. pakuotės lapelyje.

Flakone ir švirkšte likusių vaistinio preparato likučių vartoti negalima. Tiekiami Usgena sterilūs vienkartinio vartojimo flakonai arba vienkartinio vartojimo užpildyti švirkštai.

Švirkšto, adatos ir flakono niekada nenaudokite pakartotinai. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojant vienkartinės dozės flakoną, rekomenduojama naudoti 1 ml švirkštą su 27 kalibro (vidinio skersmens), ½ colio (13 mm) ilgio adata.

7. REGISTRUOTOJAS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas

EU/1/25/1987/001

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/25/1987/002

Usgena 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/25/1987/003 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/25/1987/004 [2 užpildyti švirkštai]

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. lapkričio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) 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 (IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

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 numatyta 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

FLAKONO KARTONO DĖŽUTĖ (130 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Usgena 130 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ustekinumabum

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

Kiekvienaflakone 26 ml tirpalo yra 130 mg ustekinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

EDTA dinatrio druskos dihidratas, histidinas, histidino monohidrochloridas, 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 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1987/005

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)**

Usgena 130 mg sterilus koncentratas
ustekinumabum

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti i.v.
Negalima kratyti.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

130 mg/26 ml

6. KITA

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

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas
ustekinumabum

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

Kiekviename flakone 0,5 ml tirpalo yra 45 mg ustekinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė, histidinas, histidinas monohidrochloridas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
45 mg/0,5 ml
1 flakonas

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

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1987/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Usgena 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**FLAKONO ETIKETĖ (45 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Usgena 45 mg injekcija
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

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

Usgena 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

Histidinas, histidinas monohidrochloridas, polisorbatas 80, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
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 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1987/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Usgena 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 LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (45 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ustekinumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

STADA Arzneimittel AG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

45 mg/0,5 ml

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ (45 mg)

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

Usgena 45 mg injekcija
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

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

Usgena 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

Histidinas, histidinas monohidrochloridas, polisorbatas 80, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
90 mg/1 ml
1 užpildytas švirkštas
2 užpildyti švirkštai

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 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1987/003 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/25/1987/004 [2 užpildyti švirkštai]

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Usgena 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 LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (90 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Usgena 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ustekinumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

STADA Arzneimittel AG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

90 mg/1 ml

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ (90 mg)

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

Usgena 90 mg injekcija
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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

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

1. Kas yra Usgena ir kam jis vartojamas

Kas yra Usgena

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

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

Kam vartojamas Usgena

Usgena vartojamas gydyti šias uždegimines ligas:

- vidutinio sunkumo ar sunkią Krono ligą suaugusiesiems.
- vidutinio sunkumo ar sunkų opinį kolitą 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 Usgena.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, 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 Usgena.

2. Kas žinotina prieš vartojant Usgena

Usgena 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 pirmiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Usgena, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Usgena pasitarkite su gydytoju ar vaistininku. Prieš vartojant vaistą, gydytojas patikrins Jūsų sveikatą. 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 Usgena. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra tuberkuliozės rizika, Jums gali būti paskirti vaistai tuberkuliozei gydyti.

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

Usgena gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines reakcijas ir infekcijas. Vartodami Usgena 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 Usgena, pasakykite gydytojui:

- **jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija vartojant Usgena.** Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo;
- **jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, Usgena, 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 psoriazės paveiktos ar sveikos odos srityse;**
- **jei Jums taikomas bet kuris kitoks psoriazės ir (arba) psoriazinio artrito gydymas** – toks, kaip kiti imunosupresantai ar fototerapija (kai Jūsų kūnas gydomas tam tikra ultravioletinių (UV) spindulių rūšimi). Šie gydymo būdai taip pat gali susilpninti dalį imuninės sistemos. Šių gydymo būdų taikymas kartu vartojant Usgena nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų rizika;
- **jeigu Jums taikomos ar buvo taikytos injekcijos alergijai gydyti** – nežinoma, ar Usgena gali jas paveikti;
- **jeigu esate 65 metų amžiaus ar vyresnis** – Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.

Jeigu abejojate, ar yra pirmiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Usgena, 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

Usgena nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems Krono liga arba opinio kolitu, nes tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai, vakcinos ir Usgena

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri;
- jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant Usgena, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis);
- jeigu Usgena vartojote nėštumo metu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, įskaitant gyvąsias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), pasakykite kūdikio gydytojui apie gydymą Usgena. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 ustekinumabu, stebėta nebuvo. Tačiau ustekinumabo vartojimo patirties nėščioms moterims yra nedaug. Todėl nėštumo metu reikia vengti vartoti Usgena.
- Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patariama vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Usgena ir bent 15 savačių po gydymo Usgena pabaigos.
- Ustekinumabas gali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 Usgena. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 Usgena. Žindyti ir kartu vartoti Usgena negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Usgena gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Usgena sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80

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

Kiekviename šio vaisto ml yra 0,04 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Usgena

Usgena reikia vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi Krono ligos ar opinio kolito diagnozavimo ir gydymo patirties.

Usgena 130 mg koncentratas infuziniam 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 Usgena leisti

Gydytojas nuspręs, kokios Usgena 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
Nuo > 55 kg iki ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

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

Kaip vartoti Usgena

- Pirmoji Usgena dozė Krono ligai ar opiniam kolitui gydyti yra leidžiama gydytojo, sulašinant į rankos veną (intraveninę infuziją).

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

Pamiršus pavartoti Usgena

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

Nustojus vartoti Usgena

Usgena 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 ustekinumabo 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 ar opinio kolito, pirmoji Usgena dozė suleidžiama lašinant į veną (intraveninę infuziją). Kai kuriems pacientams infuzijos metu pasireiškė sunkios alerginės reakcijos.

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 Usgena 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).

Usgena 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 Usgena 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 sumišimas.

Tuo 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 neišnyksta arba pasikartoja. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs neturite vartoti Usgena, kol nepaėję 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 psoriazės 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, mėlynės, sukietajimas, patinimas ir niežėjimas injekcijos vietoje.
- Silpnumas.
- Nusileidęs vokas ir sudribę raumenys vienoje veido pusėje (veido paralyžius arba Belo paralyžius), kuris paprastai būna laikinas.
- Psoriazės poryčiai, pasireiškiantys paraudimu ir naujomis mažomis, geltonomis ar baltomis odos pūslelėmis, kurios kartais pasireiškia kartu su karščiavimu (pustulinė psoriazė).
- 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 niežtinys ar skausmingi (eksfoliacinis dermatitas). Panašūs simptomai kartais išsivysto kaip natūralus psoriazės simptomų pokytis (eritroderminė psoriazė).
- 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 pūslės, 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 Usgena

- Usgena 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 dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jeigu reikia, neatidarytas flakonas taip pat gali būti laikomas kambario temperatūroje ne aukštesnėje kaip 30 °C vieną kartą ne ilgiau kaip 7 dienas gamintojo dėžutėje, kad būtų apsaugotas nuo šviesos. Jeigu flakonas jau buvo laikytas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C), jo negalima atgal dėti į šaldytuvą. Flakoną reikia išmesti, jeigu kambario temperatūroje laikomas flakonas nėra panaudojamas per 7 dienas arba iki ant pakuotės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, priklausomai nuo to, kuris laikas yra ankstesnis.
- Usgena flakonų negalima kratyti. 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 didelių dalelių (žr. 6 skyriaus dalyje „Usgena 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.

Usgena skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Flakone ir švirkšte likusį nesuvartotą ar praskiestą infuzinį tirpalą reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Usgena sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ustekinumabas. Kiekviename flakone yra 130 mg ustekinumabo 26 ml.
- Pagalbinės medžiagos yra EDTA dinatrio druskos dihidratas, histidinas, histidino monohidrochloridas, metioninas, polisorbatas 80 (E433), sacharozė ir injekcinis vanduo.

Usgena išvaizda ir kiekis pakuotėje

Usgena yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas), kuriame praktiškai nėra matomų dalelių. Vienas vienadozis 30 ml talpos stiklo flakonas kartono dėžutėje. Kiekviename flakone yra 26 ml koncentrato infuziniam tirpalui (sterilaus koncentrato), kuriame yra 130 mg ustekinumabo.

Registruotojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Gamintojai

Alvotect Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavík, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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 vaistų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaisto pavadinimą ir serijos numerį.

Praskiedimo instrukcijos

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

1. Usgena dozė ir flakonų skaičių reikia apskaičiuoti pagal paciento kūno svorį (žr. 3 skyrių, 1 lentelę). Kiekviename 26 ml Usgena flakone yra 130 mg ustekinumabo.
2. Iš 250 ml infuzinio maišelio ištraukite ir išpilkite tokį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo tūrį, kuris atitinka reikiamą pridėti Usgena tūrį (kiekvienam Usgena flakonui reikia išpilti 26 ml natrio chlorido, 2 flakonams – išpilti 52 ml, 3 flakonams – išpilti 78 ml, 4 flakonams – išpilti 104 ml).
7. Iš kiekvieno flakono reikia ištraukti 26 ml Usgena ir pridėti į 250 ml infuzinį maišelį. Galutinis kiekis infuzijos maišelyje turi būti 250 ml. Švelniai sumaišyti.
3. Praskiestą tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Nevartoti, jeigu yra nepermatomų dalelių, pakitusi spalva arba yra svetimkūnių.
4. Praskiestą tirpalą infuzuoti ne greičiau kaip per vieną valandą. Praskiedus, infuziją reikia baigti per 8 valandas po praskiedimo infuziniame maišelyje.
5. Naudoti tik infuzijos rinkinį su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymus jungiančiu vidiniu filtru (porų dydis 0,2 mikrometro).
6. Kiekvienas flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir nesuvartotą vaistą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Laikymas

Jei reikia, praskiestą infuzinį tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje. Infuziją reikia baigti per 8 valandas po praskiedimo infuziniame maišelyje. Negalima užšaldyti.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Usgena 45 mg injekcinis tirpalas ustekinumabas (*ustekinumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki 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 šią informaciją, jeigu esate vaiko tėvas ar globėjas, kuris vaikui suleis Usgena.

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

1. Kas yra Usgena ir kam jis vartojamas

Kas yra Usgena

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

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

Kam vartojamas Usgena

Usgena 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.
- vidutinio sunkumo ar sunkiam opiniam kolitui – suaugusiesiems.

Plokštelinė žvynelinė

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

Usgena vartojamas gydyti suaugusiuosius, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kurie negali vartoti ciklosporino, metotreksato arba fototerapijos, ar jei toks gydymas nepadeda.

Usgena 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 Usgena, 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 Usgena.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, 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 Usgena.

2. Kas žinotina prieš vartojant Usgena

Usgena 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 pirmiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Usgena, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Usgena 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 Usgena. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra tuberkuliozės rizika, Jums gali būti paskirti vaistai tuberkuliozei gydyti.

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

Usgena gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines reakcijas ir infekcijas. Vartodami Usgena 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 Usgena, pasakykite gydytojui:

- **Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija vartojant Usgena.** Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo.
- **Jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, Usgena, susilpnina dalį imuninės sistemos. 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 taip pat gali susilpninti dalį imuninės sistemos. Šių gydymo būdų taikymas kartu vartojant Usgena nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų rizika.
- **Jeigu Jums taikomos ar buvo taikytos injekcijos alergijai gydyti** – nežinoma, ar Usgena gali jas paveikti.
- **Jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis** – Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.

Jeigu abejojate, ar yra pirmiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Usgena, 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

Usgena nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems žvyneline, arba jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems psoriaziniu artritu, Krono liga ar opinio kolito, nes tyrimų su šios amžiaus grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai, vakcinos ir Usgena

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant Usgena, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis).
- Jeigu Usgena 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 Usgena. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 ustekinumabu, stebėta nebuvo. Tačiau ustekinumabo vartojimo patirties nėščioms moterims yra nedaug. Todėl nėštumo metu reikia vengti vartoti Usgena.
- Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patars vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Usgena ir bent 15 savaičių po gydymo Usgena pabaigos.
- Ustekinumabas gali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 Usgena. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 Usgena. Žindyti ir kartu vartoti Usgena negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ustekinumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Usgena sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto ml yra 0,04 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Usgena

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

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

Kiek Usgena leisti

Gydytojas nuspręs, kokios Usgena 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 Usgena. 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 ar opinis kolitas

- Gydymo metu pirmąją maždaug 6 mg/kg Usgena dozę Jūsų gydytojas Jums sulašins į rankos veną (intraveninė infuzija). Po pradinės dozės kita 90 mg Usgena dozė kaip injekcija po oda (poodinė) bus suleista po 8 savaičių, po to kas 12 savaičių.
- Kai kuriems pacientams po pirmosios injekcijos po oda 90 mg Usgena gali būti skiriamas 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 Usgena kiekį (tūrį), kurį suleidus gaunama tiksli dozė. Jums tinkama dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio vartojant kiekvieną dozę.
- Jeigu Jūs sveriate mažiau nei 60 kg, rekomenduojama Usgena dozė yra 0,75 mg/kg kūno svorio.
- Jeigu Jūs sveriate nuo 60 kg iki 100 kg, rekomenduojama Usgena dozė yra 45 mg.
- Jeigu Jūs sveriate daugiau nei 100 kg, rekomenduojama Usgena dozė yra 90 mg.
- Po pradinės dozės, kita dozė Jums bus suleista po 4 savaičių, ir po to – kas 12 savaičių.

Kaip vartoti Usgena

- Usgena leidžiamas po oda (poodinė injekcija). Jūsų gydymo pradžioje Usgena gali suleisti gydytojas arba slaugytojai.
- Vis dėlto kartu su gydytoju galite nuspręsti, ar galite Usgena susileisti pats. Tokiu atveju turėsite išmokti, kaip sau susileisti Usgena.
- Informaciją, kaip suleisti Usgena, žr. skyriuje „Vartojimo instrukcijos“ šio pakuotės lapelio pabaigoje.

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

Ką daryti pavartojus per didelę Usgena dozę

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

Pamiršus pavartoti Usgena

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

Nustojus vartoti Usgena

Usgena 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 ustekinumabo 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 ustekinumabo 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 Usgena neskirti.

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

- Nosies ir gerklės infekcinės ligos ir 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).

Usgena 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 Usgena 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 sumišimas.

Tuoj pat pasakykite gydytojui, jei pastebėsite bet kurį iš šių infekcijos požymių. Tai gali būti infekcijų, tokių kaip krūtinės infekcijos, odos infekcijos, juostinės pūslelinės 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 Usgena, 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, 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 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 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 Usgena

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- 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 didelių dalelių (žr. 6 skyriaus dalyje „Usgena 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.

Usgena vartojamas tik vieną kartą. Flakone ir 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

Usgena sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ustekinumabas. Kiekviename flakone 0,5 ml yra 45 mg ustekinumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidinas monohidrochloridas, polisorbato 80 (E433), sacharozė, injekcinis vanduo.

Usgena išvaizda ir kiekis pakuotėje

Usgena yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas injekcinis tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių. Viena vienkartinė vaisto dozė yra 2 ml talpos stiklo flakone, kartono dėžutėje. Kiekviename flakone yra 0,5 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 45 mg ustekinumabo.

Registruotojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Gamintojas

Alvotech Hf
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Slovenija

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

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Slovenská republika

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

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

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

Kiti informacijos šaltiniai

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

Vartojimo instrukcijos

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

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

1. Patikrinkite flakonų kiekį ir paruoškite medžiagas

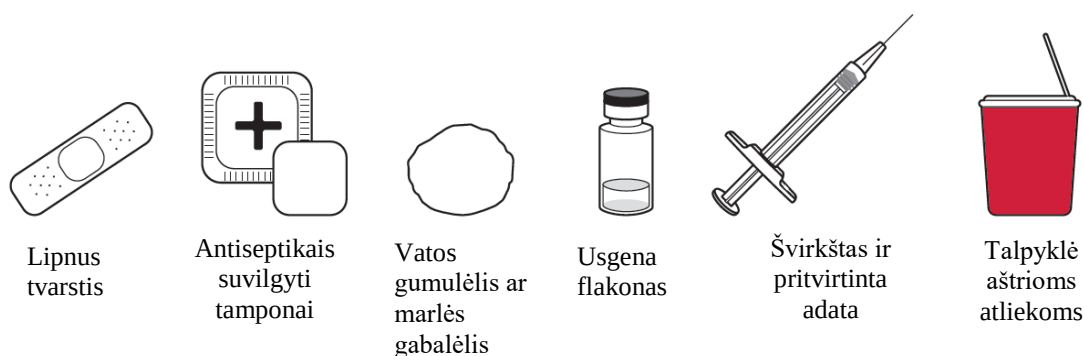
Flakoną (flakonus) išimkite iš šaldytuvo. Palikite išimtus flakonus maždaug pusei valandos. Tai padės tirpalui sušilti iki tokios temperatūros (kambario temperatūros), kad jį leidžiant, nejustumėte diskomforto.

Flakoną (flakonus) patikrinkite, kad įsitikintumėte:

- Ar turite reikiamą flakonų kiekį ir reikiamo stiprumo:
 - Jeigu paskirta vartoti 45 mg ar mažesnę dozę, reikia paimti vieną Usgena 45 mg flakoną;
 - Jeigu paskirta vartoti 90 mg dozę, reikia paimti du Usgena 45 mg flakonus ir atlikti dvi injekcijas. Pasirinkite dvi skirtingas vietas šioms injekcijoms (pavyzdžiui, vieną injekciją dešinėje šlaunyje, kitą – kairėje) ir tada atlikite injekcijas vieną po kitos. Kiekvieną kartą leidžiant vaistą, naudokite naujus adatą ir švirkštą.
- Ar paėmėte reikiamą vaistą;
- Ar nepraėjęs vaisto tinkamumo laikas;
- Ar flakonas nepažeistas ir ar sandarus;
- Ar flakone esantis tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis (perlamutrinio atspalvio), bespalvis ar gelsvas;
- Ar nepakitusi tirpalo spalva, ar jis nedrumstas ir ar jame nėra pašalinių dalelių;
- Ar tirpalas nebuvo užšaldytas.

Vaikams, sveriantiems mažiau nei 60 kg, reikalinga mažesnė nei 45 mg dozė. Įsitinkite, kad žinote, kokį tikslų kiekį (tūrį) vaisto turite ištraukti iš flakono ir kokio tipo švirkštas reikalingas dozavimui. Jei nežinote kiekio ar reikalingo švirkšto tipo, susisieki su savo sveikatos priežiūros specialistu dėl tolimesnių nurodymų.

Pasiimkite visas reikiamas priemones (švirkštą, adatą ir antiseptiku suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar marlės gabalėlį, talpyklę aštrioms atliekoms) ir padėkite ant švaraus paviršiaus (žr. 1 paveikslą).



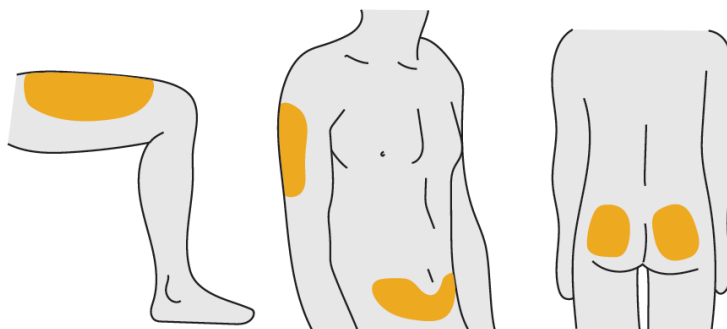
1 paveikslas

2. Pasirinkite ir paruoškite vietą injekcijai

Pasirinkite vietą injekcijai (žr. 2 paveikslą)

- Usgena leidžiamas po oda.
- Tinkamos vietos injekcijai yra viršutinė šlaunies dalis (kojos), sėdmenys ir pilvo sritis (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 (ji) taip pat gali parinkti vietą injekcijai viršutinėje žasto dalyje.



* Geltona spalva pažymėtos rekomenduojamos injekcijos vietos.

2 paveikslas

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.

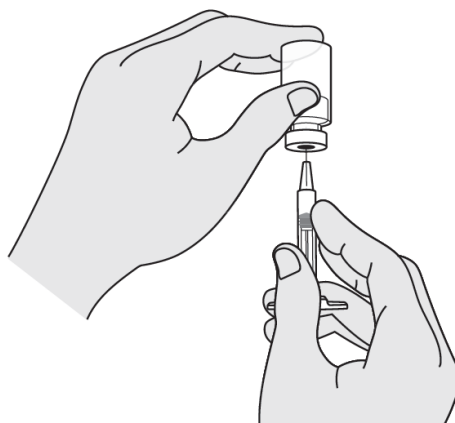
3. Paruoškite dozę

- Nuimkite dangtelį nuo flakono viršutinės dalies (žr. 3 paveikslą).



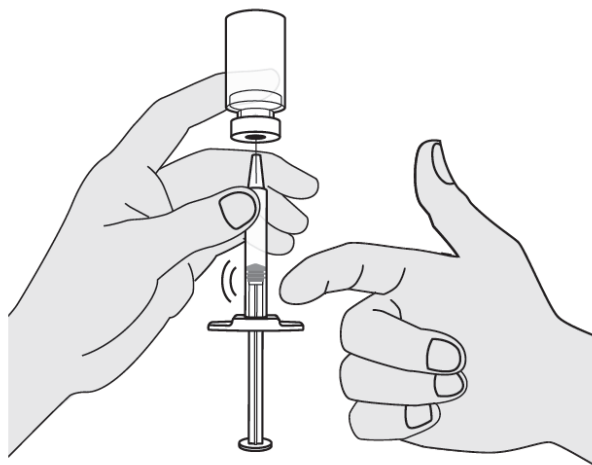
3 paveikslas

- Kamščio nuimti negalima.
- Kamštį nuvalykite antiseptiko tamponu.
- Flakoną pastatykite ant lygaus paviršiaus.
- Paimkite švirkštą ir nuimkite adatos gaubtelį.
- Adatos liesti pačiam arba leisti priliesti kam nors kitam negalima.
- Adata perdurkite gumos kamštį.
- Flakoną su adata apverskite.
- Patraukite švirkšto stūmoklį ir į švirkštą pritraukite gydytojo paskirtą tirpalo kiekį.
- Svarbu, kad adata visada liktų tirpale. Tai neleidžia švirkšte susidaryti oro burbuliukams (žr. 4 paveikslą).



4 paveikslas

- Adatą ištraukite iš flakono.
- Laikykite pakeltą į viršų švirkštą su adata, kad pamatytumėte, ar švirkšte nėra oro burbuliukų.
- Jeigu švirkšte yra oro burbuliukų, atsargiai patapšnokite švirkštą, kol oro burbuliukai pakils į viršutinę švirkšto dalį (žr. 5 paveikslą).



5 paveikslas

- Tada stumkite stūmoklį, kol oras (bet ne tirpalas) pasišalins iš švirkšto.
- Švirkšto nuleisti žemyn arba liesti adatos negalima.

4. Suleiskite dozę

- Atsargiai suimkite nuvalytą odą nykščiu ir rodomuoju pirštu. Stipriai spausti negalima.
- Įdurkite adatą į suimtą odą.
- Nykščiu stumkite stūmoklį, kol suleisite visą tirpalą. Stūmoklį stumkite lėtai ir tolygiai, visą laiką laikydami suimtą odą.
- Sustūmus visą stūmoklį, adatą ištraukite iš odos.

5. Po injekcijos

- Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietą kelioms sekundėms prispauskite antiseptiku suvilgytu tamponu.
- Injekcijos vietoje gali pasirodyti šiek tiek 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 nedideliu lipniuo tvarsčiu.

6. Atliekų tvarkymas

- Panaudotus švirkštus ir adatas išmeskite į nepraduriamą talpyklę (talpyklę aštrioms atliekoms). Dėl Jūsų saugumo ir sveikatos bei kitų saugumo adatų ir švirkštų niekada nenaudokite dar kartą. Talpyklę aštrioms atliekoms sunaikinkite laikantis vietinių reikalavimų.
- Tuščius flakonus, antiseptikais suvilgytus tamponus ir kitas atliekas galima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Usgena 45 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 šią informaciją, jeigu esate vaiko tėvas ar globėjas, kuris vaikui suleis Usgena.

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

1. Kas yra Usgena ir kam jis vartojamas

Kas yra Usgena

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

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

Kam vartojamas Usgena

Usgena 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.
- vidutinio sunkumo ar sunkiam opiniam kolitui – suaugusiesiems.

Plokštelinė žvynelinė

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

Usgena vartojamas gydyti suaugusiuosius, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kurie negali vartoti ciklosporino, metotreksato arba fototerapijos, ar jei toks gydymas nepadeda.

Usgena 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 Usgena, 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 Usgena.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, 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 Usgena.

2. Kas žinotina prieš vartojant Usgena

Usgena 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 pirmiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Usgena, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Usgena 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 Usgena. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra tuberkuliozės rizika, Jums gali būti paskirti vaistai tuberkuliozei gydyti.

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

Usgena gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines reakcijas ir infekcijas. Vartodami Usgena 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 Usgena, pasakykite gydytojui:

- **Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija vartojant Usgena.** Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo.
- **Jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, Usgena, susilpnina dalį imuninės sistemos. 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 taip pat gali susilpninti dalį imuninės sistemos. Šių gydymo būdų taikymas kartu vartojant Usgena nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų rizika.
- **Jeigu Jums taikomos ar buvo taikytos injekcijos alergijai gydyti** – nežinoma, ar Usgena gali jas paveikti.
- **Jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis** – Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.

Jeigu abejojate, ar yra pirmiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Usgena, 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

Usgena nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems žvyneline, arba jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems psoriaziniu artritu, Krono liga ar opiniu kolitu, nes tyrimų su šios amžiaus grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai, vakcinos ir Usgena

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant Usgena, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis).
- Jeigu Usgena vartojote nėštumo metu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, įskaitant gyvąsias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), pasakykite kūdikio gydytojui apie gydymą Usgena. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 ustekinumabu, stebėta nebuvo. Tačiau ustekinumabo vartojimo patirties nėščioms moterims yra nedaug. Todėl nėštumo metu reikia vengti vartoti Usgena.
- Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patars vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Usgena ir bent 15 savaičių po gydymo Usgena pabaigos.
- Ustekinumabas gali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 Usgena. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 Usgena. Žindyti ir kartu vartoti Usgena negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ustekinumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Usgena sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto ml yra 0,04 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Usgena

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

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

Kiek Usgena leisti

Gydytojas nuspręs, kokios Usgena 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 Usgena. 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 ar opinis kolitas

- Gydymo metu pirmąją maždaug 6 mg/kg Usgena dozę Jūsų gydytojas Jums sulašins į rankos veną (intraveninė infuzija). Po pradinės dozės kita 90 mg Usgena dozė kaip injekcija po oda (poodinė) bus suleista po 8 savaičių, po to kas 12 savaičių.
- Kai kuriems pacientams po pirmosios injekcijos po oda 90 mg Usgena gali būti skiriamas 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 Usgena 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, rekomenduojama Usgena dozė yra 0,75 mg/kg kūno svorio.
- Jeigu Jūs sveriate nuo 60 kg iki 100 kg, rekomenduojama Usgena dozė yra 45 mg.
- Jeigu Jūs sveriate daugiau nei 100 kg, rekomenduojama Usgena dozė yra 90 mg.
- Po pradinės dozės, kita dozė Jums bus suleista po 4 savaičių, ir po to – kas 12 savaičių.

Kaip vartoti Usgena

- Usgena leidžiamas po oda. Jūsų gydymo pradžioje Usgena gali suleisti gydytojas arba slaugytojai.
- Vis dėlto kartu su gydytoju galite nuspręsti, ar galite Usgena susileisti pats. Tokiu atveju turėsite išmokti, kaip sau susileisti Usgena.

- Informaciją, kaip suleisti Usgena, žr. skyriuje „Vartojimo instrukcijos“ pakuotės lapelio pabaigoje.

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

Ką daryti pavartojus per didelę Usgena dozę

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

Pamiršus pavartoti Usgena

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

Nustojus vartoti Usgena

Usgena 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 ustekinumabo 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 ustekinumabo 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 Usgena neskirti.

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

- Nosies ir gerklės infekcinės ligos ir 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).

Usgena 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 Usgena 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 sumišimas.

Tuoj pat pasakykite gydytojui, jei pastebėsite bet kurį iš šių infekcijos požymių. Tai gali būti infekcijų, tokių kaip krūtinės infekcijos, odos infekcijos, juostinės pūslelinės 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 Usgena, kol nepraeįs 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, 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 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 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 Usgena

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Prieš vartojant, Usgena reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos).
- Jei reikia, atskiri Usgena užpildyti švirkštai taip pat gali būti laikomi kambario temperatūroje iki 30 °C ilgiausiai iki 30 dienų gamintojo dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos. Išėmę iš šaldytuvo, ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje užrašykite 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. 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.
- 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 didelių dalelių (žr. 6 skyriaus dalyje „Usgena 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.

Usgena skirtas tik vienkartiniam vartojimui. 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

Usgena sudėtis

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

Usgena išvaizda ir kiekis pakuotėje

Usgena yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas injekcinis tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių. Vienas vienadozis 1 ml talpos stiklinis užpildytas švirkštas kartono dėžutėje. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 45 mg ustekinumabo.

Registruotojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Gamintojai

Alvotech Hf
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel.: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

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

Kiti informacijos šaltiniai

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

Vartojimo instrukcijos

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

**Usgena 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ustekinumabas
leisti po oda**

Atidžiai perskaitykite šias instrukcijas prieš vartodami Usgena injekcinį tirpalą užpildytame švirkšte.

Gydymo pradžioje sveikatos priežiūros specialistas padės Jums atlikti pirmąją injekciją. Vis dėlto Jūs ir Jūsų gydytojas galite nuspręsti, kad Usgena galite leisti patys. Tokiu atveju Jus apmokys, kaip susileisti Usgena. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip sau atlikti injekciją, kreipkitės į gydytoją.

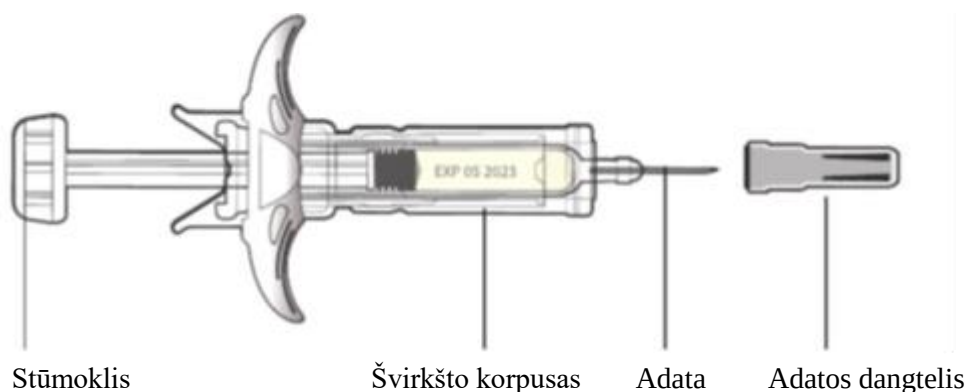
Svarbi informacija:

- tik leisti po oda;
- Usgena negalima maišyti su kitais injekciniais skysčiais;
- Usgena užpildytų švirkštų negalima kratyti. Kratymas gali pažeisti vaistą. Stipriai pakratytame švirkšte esančio vaisto vartoti negalima. Naudokite naują užpildytą švirkštą.

Patikrinkite užpildytą (-us) švirkštą (-us), kad įsitikintumėte, jog:

- turite reikiamą kiekį ir reikiamo stiprumo užpildytų švirkštų
 - jei Jūsų dozė yra 45 mg, reikia paimti vieną Usgena 45 mg užpildytą švirkštą;
 - jei Jūsų dozė yra 90 mg, reikia paimti du Usgena 45 mg užpildytus švirkštus ir turėsite sau atlikti dvi injekcijas. Pasirinkite dvi skirtingas vietas šioms injekcijoms (pvz., viena injekcija į dešinę šlaunį, o kita injekcija į kairę šlaunį) ir atlikite injekcijas vieną po kitos;
- vaistas yra tinkamas;
- nepasibaigė tinkamumo laikas;
- užpildytas švirkštas nėra pažeistas;
- užpildytame švirkšte esantis tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas, jame praktiškai nėra matomų dalelių;
- užpildytame švirkšte esantis tirpalas nėra užšalęs.
- Prieš vartojant, Usgena reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos).

1 paveiksle parodyta, kaip atrodo Usgena užpildytas švirkštas



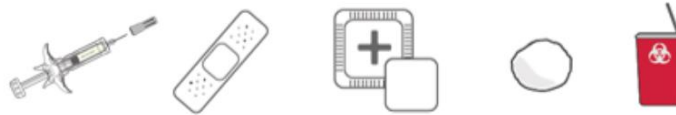
1 paveikslas

1. Paruoškite priemones

Susirinkite priemones, kurių reikės injekcijai paruošti ir atlikti. Jums reikės:

- antiseptikais suvilgytų tamponų;
- vatos gumulėlių ar marlės gabalėlių;

- lipnaus tvarsčio;
 - skirtos Usgena dozės (žr. 1 paveikslą);
 - nepraduriamos talpyklės aštrioms atliekoms (netiekama kartu). Žr. 2 paveikslą.
- Surinkite visas reikiamas priemones ir sudėkite ant švaraus paviršiaus.



2 paveikslas

2. Pasirinkite ir paruoškite vietą injekcijai:

pasirinkite injekcijos vietą (žr. 3 paveikslą)

- Usgena leidžiamas po oda (į poodį);
- pasirinkite injekcijos vietą. Tinkamos vietos injekcijai yra viršutinė šlaunies dalis (kojos), sėdmenys ir pilvo sritis (ne arčiau kaip per 5 centimetrus nuo bambos);
- jei injekciją atlieka globėjas, injekciją galima atlikti į žasto išorinę dalį (žr. 3 paveikslą);
- kiekvieną injekciją atlikite vis kitoje vietoje. Injekcijos negalima atlikti jautrioje, patinusioje, paraudusioje ar kietoje odos srityje.



Geltoni plotai yra rekomenduojamos injekcijos vietos

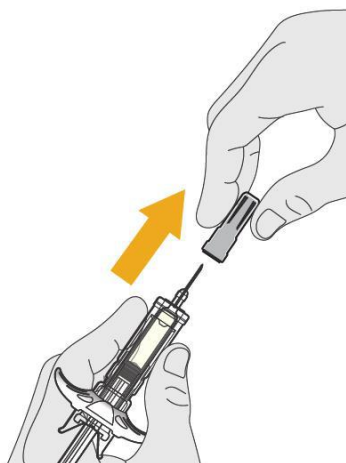
3 paveikslas

Paruoškite injekcijos vietą

- labai gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu;
- injekcijai parinktos vietos odą nuvalykite antiseptiku suvilgytu tamponu;
- prieš injekcijos atlikimą šios vietos liesti negalima. Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti;
- nuvalytos vietos nedžiovinkite plaukų džiovintuvu ir nepūskite;
- injekcijos negalima atlikti per drabužius.

3. Nuimkite adatos dangtelį (žr. 4 paveikslą):

- kai būsite pasiruošę Usgena injekcijai, nuimkite adatos dangtelį;
- nuimdami adatos dangtelį, nelieskite stūmoklio;
- viena ranka laikykite užpildyto švirkšto korpusą ir traukdami tiesia linija, nuimkite adatos dangtelį (žr. 4 paveikslą);
- adatos dangtelį išmeskite. Jo vėl uždėti negalima;
- ant adatos galiuko galite matyti lašą tirpalo. Tai yra normalu;
- neprisilieskite adatos arba adata nepalieskite jokio paviršiaus;
- nuėmę adatos dangtelį, nedelsdami suleiskite vaisto dozę.

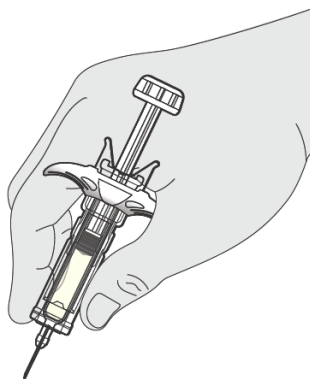


4 paveikslas

4. Suleiskite dozę:

Paimkite švirkštą:

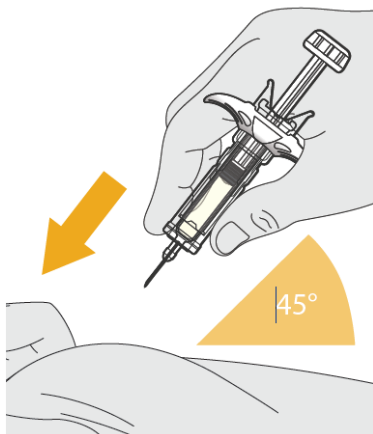
- laikykite užpildyto švirkšto korpusą viena ranka, suėmę nykščiu ir rodomuoju pirštu (žr. 5 paveikslą);
- nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis buvo nukritęs be uždėto adatos dangtelio. Tokiu atveju kreipkitės nurodymų į gydytoją ar vaistininką;
- niekada netraukite stūmoklio atgal.



5 paveikslas

Suimkite odą ir įsmeikite adatą:

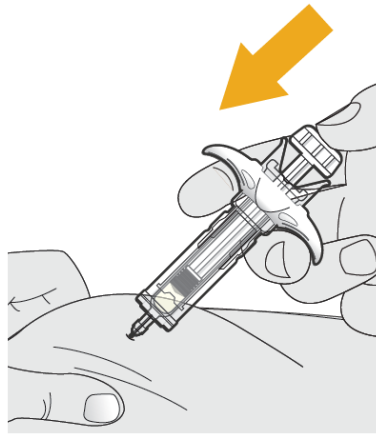
- kita ranka švelniai suimkite nuvalytą odos vietą. Tvirtai ją laikykite;
- greitu judesiu (tarsi mesdami strėlę) įsmeikite adatą į suimtą odą maždaug 45 laipsnių kampu (žr. 6 paveikslą).



6 paveikslas

Suleiskite vaistą:

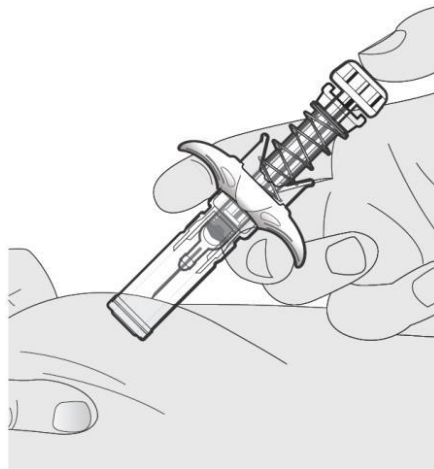
- suleiskite visą skystį nykščiu spausdami stūmoklį iki galo, kol užpildytas švirkštas taps tuščias (žr. 7 paveikslą).



7 paveikslas

Leiskite įtraukti adatą:

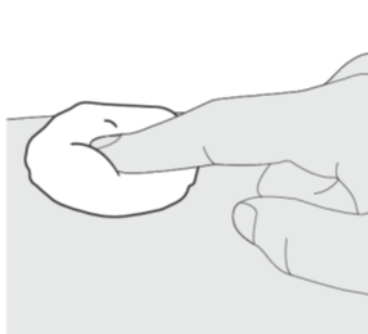
- kai stūmoklis bus įstumtas iki galo, toliau spauskite stūmoklio galvutę. Ištraukite adatą iš odos ir odą paleiskite;
- lėtai nuimkite nykštį nuo stūmoklio galvutės. Stūmoklis judės aukštyn kartu su pirštu ir adata bus įtraukta į adatos apsaugą (žr. 8 paveikslą).



8 paveikslas

5. Po injekcijos:

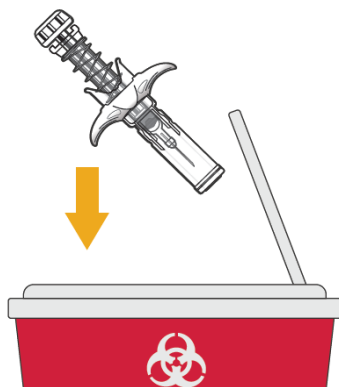
- užbaigę injekciją, jos vietą kelioms sekundėms prispauskite vatos gumulėliu ar marlės gabalėliu (žr. 9 paveikslą);
- injekcijos vietoje gali pasirodyti šiek tiek kraujo. Tai yra normalu;
- odos injekcijos vietoje negalima trinti;
- jeigu reikia, injekcijos vietą galima užklijuoti nedideliu lipniu tvarsčiu.



9 paveikslas

6. Atliekų tvarkymas:

- panaudotus švirkštus iš karto išmeskite į nepraduriamą talpyklę (pvz., talpyklę aštrioms atliekoms), vadovaudamiesi vietinėmis taisyklėmis. Atskirų švirkštų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis (žr. 10 paveikslą);
- antiseptiko tamponus, vatos gumulėlius ar marlės gabalėlius bei pakuotes galima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis;
- dėl Jūsų saugumo ir sveikatos bei kitų saugumo švirkšto niekada nenaudokite kartotinai.



10 paveikslas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Usgena 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 šią informaciją, jeigu esate vaiko tėvas ar globėjas, kuris vaikui suleis Usgena.

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

1. Kas yra Usgena ir kam jis vartojamas

Kas yra Usgena

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

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

Kam vartojamas Usgena

Usgena 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.
- vidutinio sunkumo ar sunkiam opiniam kolitui – suaugusiesiems.

Plokštelinė žvynelinė

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

Usgena vartojamas gydyti suaugusiuosius, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline žvyneline, kurie negali vartoti ciklosporino, metotreksato arba fototerapijos, ar jei toks gydymas nepadeda.

Usgena 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 Usgena, 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 Usgena.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, 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 Usgena.

2. Kas žinotina prieš vartojant Usgena

Usgena 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 pirmiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Usgena, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Usgena 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 Usgena. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra tuberkuliozės rizika, Jums gali būti paskirti vaistai tuberkuliozei gydyti.

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

Usgena gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines reakcijas ir infekcijas. Vartodami Usgena 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 Usgena, pasakykite gydytojui:

- **Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija vartojant Usgena.** Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo.
- **Jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, Usgena, susilpnina dalį imuninės sistemos. 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 taip pat gali susilpninti dalį imuninės sistemos. Šių gydymo būdų taikymas kartu vartojant Usgena nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų rizika.
- **Jeigu Jums taikomos ar buvo taikytos injekcijos alergijai gydyti** – nežinoma, ar Usgena gali jas paveikti.
- **Jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis** – Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.

Jeigu abejojate, ar yra pirmiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Usgena, 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

Usgena nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems žvyneline, arba jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems psoriazinio artritu, Krono liga ar opiniu kolitu, nes tyrimų su šios amžiaus grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai, vakcinos ir Usgena

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant Usgena, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis).
- Jeigu Usgena vartojote nėštumo metu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina, įskaitant gyvąsias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (skirta apsaugoti nuo tuberkuliozės), pasakykite kūdikio gydytojui apie gydymą Usgena. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 ustekinumabu, stebėta nebuvo. Tačiau ustekinumabo vartojimo patirties nėščioms moterims yra nedaug. Todėl nėštumo metu reikia vengti vartoti Usgena.
- Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patars vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Usgena ir bent 15 savaičių po gydymo Usgena pabaigos.
- Ustekinumabas gali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 Usgena. Jei nėštumo metu vartojote Usgena, 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 Usgena. Žindyti ir kartu vartoti Usgena negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ustekinumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Usgena sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto ml yra 0,04 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Usgena

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

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

Kiek Usgena leisti

Gydytojas nuspręs, kokios Usgena 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 Usgena. 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 ar opinis kolitas

- Gydymo metu pirmąją maždaug 6 mg/kg Usgena dozę Jūsų gydytojas Jums sulašins į rankos veną (intraveninė infuzija). Po pradinės dozės kita 90 mg Usgena dozė kaip injekcija po oda (poodinė) bus suleista po 8 savaičių, po to kas 12 savaičių.
- Kai kuriems pacientams po pirmosios injekcijos po oda 90 mg Usgena 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 Usgena 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, rekomenduojama Usgena dozė yra 0,75 mg/kg kūno svorio.
- Jeigu Jūs sveriate nuo 60 kg iki 100 kg, rekomenduojama Usgena dozė yra 45 mg.
- Jeigu Jūs sveriate daugiau nei 100 kg, rekomenduojama Usgena dozė yra 90 mg.
- Po pradinės dozės, kita dozė Jums bus suleista po 4 savaičių, ir po to – kas 12 savaičių.

Kaip vartoti Usgena

- Usgena leidžiamas po oda. Jūsų gydymo pradžioje Usgena gali suleisti gydytojas arba slaugytojai.
- Vis dėlto kartu su gydytoju galite nuspręsti, ar galite Usgena susileisti pats. Tokiu atveju turėsite išmokti, kaip sau susileisti Usgena.

- Informaciją, kaip suleisti Usgena, žr. skyriuje „Vartojimo instrukcijos“ pakuotės lapelio pabaigoje.

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

Ką daryti pavartojus per didelę Usgena dozę?

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

Pamiršus pavartoti Usgena

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

Nustojus vartoti Usgena

Usgena 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 ustekinumabo 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 ustekinumabo 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 Usgena neskirti.

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

- Nosies ir gerklės infekcinės ligos ir 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).

Usgena 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 Usgena 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 sumišimas.

Tuoj pat pasakykite gydytojui, jei pastebėsite bet kurį iš šių infekcijos požymių. Tai gali būti infekcijų, tokių kaip krūtinės infekcijos, odos infekcijos, juostinės pūslelinės 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 Usgena, kol nepraeįs 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, 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 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 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 Usgena

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Prieš vartojant, Usgena reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos).
- Jei reikia, atskiri Usgena užpildyti švirkštai taip pat gali būti laikomi kambario temperatūroje iki 30 °C ilgiausiai iki 30 dienų gamintojo dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos. Išėmę iš šaldytuvo, ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje užrašykite 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. 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.
- 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 didelių dalelių (žr. 6 skyriaus dalyje „Usgena 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 kratomas.

Usgena skirtas tik vienkartiniam vartojimui. 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

Usgena sudėtis

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

Usgena išvaizda ir kiekis pakuotėje

Usgena yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas injekcinis tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių. 1 arba 2 vienadoziai 1 ml talpos, stiklinis (-iai) užpildytas (-i) švirkštas (-ai), kartono dėžutėje. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 90 mg ustekinumabo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Gamintojai

Alvotech Hf
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel.: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

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

Kiti informacijos šaltiniai

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

Vartojimo instrukcijos

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

**Usgena 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ustekinumabas
leisti po oda**

Atidžiai perskaitykite šias instrukcijas prieš naudodami Usgena injekcinį tirpalą užpildytame švirkšte.

Gydymo pradžioje sveikatos priežiūros specialistas padės Jums atlikti pirmąją injekciją. Vis dėlto Jūs ir Jūsų gydytojas galite nuspręsti, kad Usgena galite leisti patys. Tokiu atveju Jus apmokys, kaip susileisti Usgena. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip sau atlikti injekciją, kreipkitės į gydytoją.

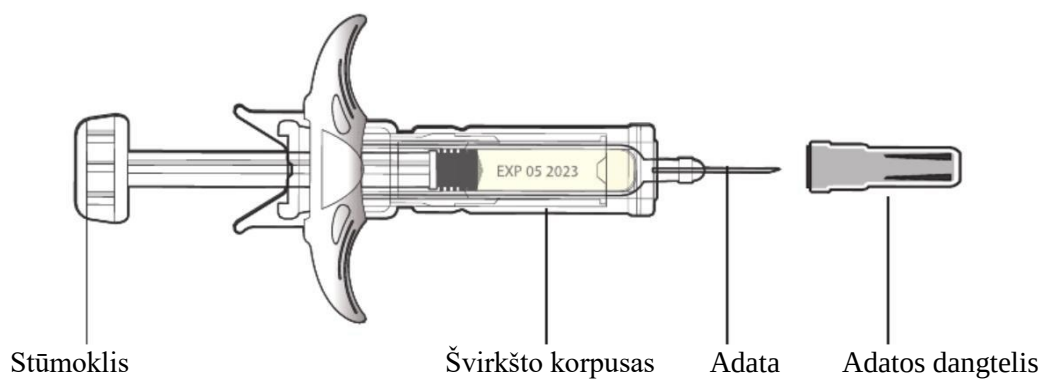
Svarbi informacija:

- tik leisti po oda;
- Usgena negalima maišyti su kitais injekciniais skysčiais;
- Usgena užpildytų švirkštų negalima kratyti. Kratymas gali pažeisti vaistą. Stipriai pakratytame švirkšte esančio vaisto vartoti negalima. Naudokite naują užpildytą švirkštą.

Patikrinkite užpildytą (-us) švirkštą (-us), kad įsitikintumėte, jog:

- turite reikiamą kiekį ir reikiamo stiprumo užpildytų švirkštų;
 - Jei Jūsų dozė yra 90 mg, reikia paimti vieną Usgena 90 mg užpildytą švirkštą.
- vaistas yra tinkamas;
- nepasibaigė tinkamumo laikas;
- užpildytas švirkštas nėra pažeistas;
- užpildytame švirkšte esantis tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas, jame praktiškai nėra matomų dalelių;
- užpildytame švirkšte esantis tirpalas nėra užšalęs.
- Prieš vartojant, Usgena reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos).

1 paveiksle parodyta, kaip atrodo Usgena užpildytas švirkštas



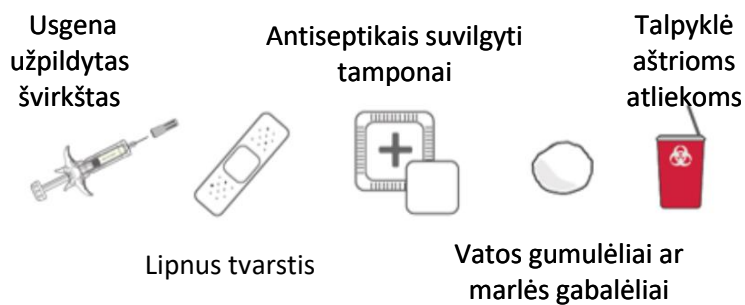
1 paveikslas

1. Paruoškite priemonės

Susirinkite priemonės, kurių reikės injekcijai paruošti ir atlikti. Jums reikės:

- antiseptikais suvilgytų tamponų;
- vatos gumulėlių ar marlės gabalėlių;
- lipnaus tvarsčio;
- skirtos Usgena dozės (žr. 1 paveikslą);
- nepraduriamos talpyklės aštrioms atliekoms (netiekama kartu). Žr. 2 paveikslą.

Surinkite visas reikiamas priemones ir sudėkite ant švaraus paviršiaus.



2 paveikslas

2. Pasirinkite ir paruoškite vietą injekcijai:

Pasirinkite injekcijos vietą (žr. 3 paveikslą)

- Usgena leidžiamas po oda (į poodį);
- pasirinkite injekcijos vietą. Tinkamos vietos injekcijai yra viršutinė šlaunies dalis (kojos), sėdmenys ir pilvo sritis (ne arčiau kaip per 5 centimetrus nuo bambos);
- jei injekciją atlieka globėjas, injekciją galima atlikti į žasto išorinę dalį (žr. 3 paveikslą);
- kiekvieną injekciją atlikite vis kitoje vietoje. Injekcijos negalima atlikti jautrioje, patinusioje, paraudusioje ar kietoje odos srityje.



Geltoni plotai yra rekomenduojamos injekcijos vietos

3 paveikslas

Paruoškite injekcijos vietą

- labai gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu;
- injekcijai parinktos vietos odą nuvalykite antiseptiku suvilgytu tamponu;
- prieš injekcijos atlikimą šios vietos liesti negalima. Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti;
- nuvalytos vietos nedžiovinkite plaukų džiovintuvu ir nepūskite;
- injekcijos negalima atlikti per drabužius.

3. Nuimkite adatos dangtelį (žr. 4 paveikslą):

- kai būsite pasiruošę Usgena injekcijai, nuimkite adatos dangtelį;
- nuimdami adatos dangtelį, nelieskite stūmoklio;
- viena ranka laikykite užpildyto švirkšto korpusą ir traukdami tiesia linija, nuimkite adatos dangtelį (žr. 4 paveikslą);
- adatos dangtelį išmeskite. Jo vėl uždėti negalima;
- ant adatos galiuko galite matyti lašą tirpalo. Tai yra normalu;
- neprilieskite adatos arba adata nepalieskite jokio paviršiaus;
- nuėmę adatos dangtelį, nedelsdami suleiskite vaisto dozę.

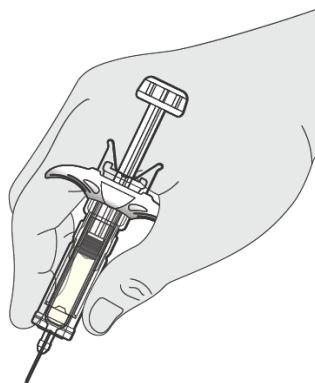


4 paveikslas

4. Suleiskite dozę:

Paimkite švirkštą:

- laikykite užpildyto švirkšto korpusą viena ranka, suėmę nykščiu ir rodomuoju pirštu (žr. 5 paveikslą);
- nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis buvo nukritęs be uždėto adatos dangtelio. Tokiu atveju kreipkitės nurodymų į gydytoją ar vaistininką;
- niekada netraukite stūmoklio atgal.



5 paveikslas

Suimkite odą ir įsmeikite adatą:

- kita ranka švelniai suimkite nuvalytą odos vietą. Tvirtai ją laikykite;
- greitu judesiu (tarsi mesdami strėlę) įsmeikite adatą į suimtą odą maždaug 45 laipsnių kampu (žr. 6 paveikslą).



6 paveikslas

Suleiskite vaistą:

- suleiskite visą skystį nykščiu spausdami stūmoklį iki galo, kol užpildytas švirkštas taps tuščias (žr. 7 paveikslą).



7 paveikslas

Leiskite įtraukti adatą:

- kai stūmoklis bus įstumtas iki galo, toliau spauskite stūmoklio galvutę. Ištraukite adatą iš odos ir odą paleiskite;
- lėtai nuimkite nykštį nuo stūmoklio galvutės. Stūmoklis judės aukštyn kartu su pirštu ir adata bus įtraukta į adatos apsaugą (žr. 8 paveikslą).



8 paveikslas

5. Po injekcijos:

- užbaigę injekciją, jos vietą kelioms sekundėms prispauskite vatos gumulėliu ar marlės gabalėliu (žr. 9 paveikslą);
- injekcijos vietoje gali pasirodyti šiek tiek kraujo. Tai yra normalu;
- odos injekcijos vietoje negalima trinti;
- jeigu reikia, injekcijos vietą galima užklijuoti nedideliu lipniu tvarsčiu.



9 paveikslas

6. Atliekų tvarkymas:

- panaudotus švirkštus iš karto išmeskite į nepraduriamą talpyklę (pvz., talpyklę aštrioms atliekoms), vadovaudamiesi vietinėmis taisyklėmis. Atskirų švirkštų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis (žr. 10 paveikslą);
- antiseptiko tamponus, vatos gumulėlius ar marlės gabalėlius bei pakuotes galima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis;
- dėl Jūsų saugumo ir sveikatos bei kitų saugumo švirkšto niekada nenaudokite kartotinai.



10 paveikslas