

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

Uzpruvo 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Uzpruvo 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Uzpruvo 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

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

Uzpruvo 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.

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 žvynelinė

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

Vaikų plokštelinė žvynelinė

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

Psoriazinis artritas (PsA)

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

Krono liga

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Tiekiamas tik Uzpruvo 45 mg ir 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte vartoti po oda. Vartoti į veną arba po oda mažesnėmis nei 45 mg dozėmis reikia skirti kitą ustekinumabo vaistinį preparatą.

Plokštelinė žvynelinė

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

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

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

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

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

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

Vaikų populiacija

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

Vaikų plokštelinė žvynelinė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama pagal kūno masę apskaičiuota Uzpruvo dozė nurodyta toliau (1 lentelė). Uzpruvo turi būti skiriama 0 ir 4 savaitę, po to kas 12 savaitių.

1 lentelė. Rekomenduojama Uzpruvo dozė nuo vaikų žvynelinės

Kūno svoris dozavimo metu	Rekomenduojama dozė
< 60 kg	-
Nuo ≥ 60 iki ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Uzpruvo dozavimo formos, kuri leistų vaistinį preparatą dozuoti pagal kūno svorį mažesnio nei 60 kg svorio pacientams vaikams, nėra. Tiekiamas tik Uzpruvo 45 mg ir 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte. Dėl to Uzpruvo negalima skirti pacientams, kuriems reikia mažesnės nei visos 45 mg dozės. Jei reikalinga kita dozė, reikia vartoti kitą ustekinumabo vaistinį preparatą (45 mg injekcinį tirpalą flakonuose), kurį galima dozuoti pagal kūno svorį.

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

Krono liga

Uzpruvo tiekiamas tik užpildytais švirkštais vartoti po oda. Krono ligos gydymą būtina pradėti infuzija į veną, todėl pirmai į veną skiriamai dozei reikia vartoti kitą ustekinumabo vaistinį preparatą (130 mg koncentratą infuziniam tirpalui). Pirmoji poodinė Uzpruvo 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 Uzpruvo metu galima tęsti imunomoduliatorių ir / arba kortikosteroidų vartojimą.

Pacientams, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą Uzpruvo, galima sumažinti kortikosteroidų dozę arba nutraukti jų vartojimą, atsižvelgiant į saugumo standartus.

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

Senyviems (≥ 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

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

Vartojimo metodas

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

Jeigu gydytojas nusprendžia, kad galima, tinkamai išmokęs leidimo po oda būdą pacientas arba jo slaugytojas gali suleisti Uzpruvo. Vis dėlto gydytojas turi užtikrinti tinkamą paciento stebėjimą. Pacientus arba jų slaugytojus reikia perspėti, kad suleistų paskirtą Uzpruvo 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 Uzpruvo nusprendžiama vartoti pacientams, kurie serga lėtine infekcija arba anksčiau kartojo infekcijas, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Uzpruvo, reikia nustatyti, ar pacientas neužsikrėtęs tuberkulioze. Pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, Uzpruvo vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą Uzpruvo, reikia pradėti latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymą. Prieš pradėdant gydymą Uzpruvo, 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo, gydyti reikia atsargiai.

Reikia stebėti visus pacientus, ypač tuos, kurie yra vyresni kaip 60 metų, pacientus, kuriems buvo taikytas ilgalaikis gydymas imuninę sistemą slopinančiais vaistiniaisiais preparatais, arba tuos, kuriems buvo taikytas PUVA gydymas, ar nepasireiškia kitoks nei melanoma 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 Uzpruvo vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Kvėpavimo takų

Buvo pranešimų apie alerginio alveolito, eozinofilinio plaučių uždegimo ir neinfekcinės organizuojančios pneumonijos atvejus, pasireiškusių vartojant ustekinumabą poregistraciniu laikotarpiu. Pavartojus nuo vienos iki trijų dozių pasireiškė tokie klinikiniai simptomai, kaip kosulys, dusulys ir intersticiniai infiltratai. Sunkiais atvejais pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas ir prirėikė 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 Uzpruvo rekomenduojama nevertoti. Specialių tyrimų su pacientais, kurie neseniai paskiepyti gyvomis virusinėmis ar gyvomis bakterinėmis vakcinomis, neatlikta. Duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą per skiepus gyvomis vakcinomis pacientams, kurie yra gydomi ustekinumabu, nėra. Prieš skiepijant gyvomis virusinėmis ar gyvomis bakterinėmis vakcinomis, gydymą Uzpruvo reikia pertraukti bent 15 savaičių po paskutinės dozės pavartojimo ir atnaujinti ne anksčiau, kaip praėjus 2 savaitėms po vakcinacijos. Vaistinių preparatą skiriantis gydytojas turi susipažinti su papildoma informacija atitinkamos vakcinės 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 šešis mėnesius nuo gimimo arba tol, kol ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume sumažės iki neaptinkamos ribos (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Gyvos vakcinės vartojimas anksčiau gali būti apsvarstytas, jei kūdikiui yra aiški klinikinė skiepų nauda ir ustekinumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

Uzpruvo vartojančius pacientus galima skiepyti inaktyvuotomis ar negyvomis vakcinomis.

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

Vartojimas kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniaisiais preparatais

Žvynelinės tyrimų metu ustekinumabo vartojimo kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniaisiais 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 Uzpruvo vartoti kartu su kitais imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais arba pradėti vartoti vietoj kitokių imuninę sistemą slopinančių biologinių vaistinių preparatų, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Imunoterapija

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

Sunkios odos būklės

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

Senyviems 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.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustekinumabu, 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.

Sąveikos tyrimų su žmonėmis neatlikta. 3 fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizėse buvo tirta žvyneline sergančių pacientų dažniausiai kartu vartotų vaistinių preparatų (įskaitant paracetamolį, ibuprofeną, acetilsalicilo rūgštį, metforminą, atorvastatiną, levotiroksiną) įtaka ustekinumabo farmakokinetikai. Duomenų, kurie rodytų sąveiką su šiais kartu vartojamais vaistiniais preparatais, negauta. Ši analizė pagrįsta ne mažiau kaip 100 pacientų (> 5 % tirtos populiacijos), kurie ne trumpiau kaip 90 % tyrimo laikotarpio kartu vartojo šių kitų vaistinių preparatų, duomenimis. Ustekinumabo farmakokinetikos pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, Krono liga ar opiniu 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 opiniu kolitu ar anksčiau vartojusiems biologinius vaistinius preparatus (pvz., anti-*TNFα* vaistinius preparatus ir [arba] vedolizumabą).

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

Žvynelinės tyrimų metu ustekimumabo 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 ustekimumabo saugumui ir veiksmingumui. Krono ligos ir opinio kolito tyrimų duomenimis, imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų arba kortikosteroidų vartojimas kartu neturėjo įtakos ustekimumabo 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

Reikiamų duomenų apie ustekimumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl saugumo Uzpruvo nėštumo metu geriau nevertoti.

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

Kūdikių, kurie *in utero* buvo veikiami ustekimumabu, gyvomis vakcinomis (tokiomis kaip BCG vakcina) nerekomenduojama skiepyti 6 mėnesius nuo gimimo arba tol, kol ustekimumabo 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 ustekimumabo kiekis kūdikio kraujo serume neaptinkamas.

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Uzpruvo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusiųjų žvynelinės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų kontroliuojamosios fazės metu vartojant ustekimumabą, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos

reakcijos (> 5 %) buvo nazofaringitas ir galvos skausmas. Sutrikimai dažniausiai buvo laikomi nesunkiais ir dėl jų pasireiškimo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukti neprireikė. Sunkiausia nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta vartojant ustekinumabo, yra sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.4 skyrių). Bendras saugumo profilis buvo panašus pacientams, sergantiems žvyneline, psoriaziniu artritu, Krono liga ir opininiu kolitu.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikti saugumo duomenys, susiję su ustekinumabo ekspozicija suaugusiesiems 14-os 2 ir 3 fazės tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 6 709 pacientai (4 135, sergantys žvyneline ir (arba) psoriaziniu artritu, 1 749, sergantys Krono liga, ir 825 pacientai, sergantys opininiu kolitu). Jie apima ne trumpesnę kaip 6 mėnesių ar 1 metų ustekinumabo ekspoziciją kontroliuojamuoju ir nekontroliuojamuoju klinikinių tyrimų laikotarpiu (atitinkamai 4 577 ir 3 253 pacientai, sergantys žvyneline, psoriaziniu artritu, Krono liga ar opininiu kolitu) ar ne trumpesnę kaip 4 arba 5 metų ekspoziciją (atitinkamai 1 482 ir 838 pacientai, sergantys žvyneline).

2 lentelėje pateiktas suaugusiųjų žvynelinės, 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.

2 lentelė. *Nepageidaujamų reakcijų sąrašas*

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

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas. Nugaros skausmas, raumenų skausmas, artralgija. Labai retas. Į vilkligę panašus sindromas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas. Nuovargis, paraudimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje. Nedažnas. Reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, hematomą, sukietėjimą, patinimą ir niežulį), astenija.

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo žvyneline, psoriazinio artritu, 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 kontroliuojamosios šių klinikinių tyrimų fazės duomenimis, infekcijos dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 1,36 atvejo per paciento stebėjimo metus ir 1,34 atvejo 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).

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

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

Piktybiniai navikai

Žvynelinės, psoriazinio artrito, Krono ligos ir opinio kolito klinikinių tyrimų placebu kontroliuojamosios fazės metu piktybinių navikų, išskyrus kitokį nei melanoma odos vėžį, dažnis pacientų, kurie vartojo ustekinumabą, grupėje buvo 0,11 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (1 pacientui per 929 paciento stebėjimo metus), palyginti su 0,23 atvejo 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).

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

pacientų grupėje buvo 0,49 atvejo per 100 paciento stebėjimo metų (56 pacientams per 11 545 paciento stebėjimo metus). Pacientų, kuriems buvo diagnozuotas bazalinių ląstelių odos vėžys, santykis su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas plokščialąstelinis odos vėžys (3:1), yra panašus į santykį, kurio tikimasi bendrojoje populiacijoje (žr.4.4 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

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

Vaikų populiacija

6 metų ir vyresni vaikai, sergantys plokšteline žvyneline

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

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 vartojant iki 6 mg/kg vienkartinės dozės į veną, dozė 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.

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

Veikimo mechanizmas

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

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

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

Imunizacija

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

Klinikinis veiksmingumas

Plokštelinė žvynelinė (suaugusiesiems)

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

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

Žvynelinės tyrimo 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 ustekinumabą, 0 ir 4-tą savaitę vartojo 45 mg arba 90 mg dozes ir papildomą dozę 16-tą savaitę. Pacientai, kurie atsitiktiniu būdu paskyrus 0 ir 4-tą savaitę vartojo placebą, 12-tą ir 16-tą savaitėmis vartojo ustekinumabą (arba 45 mg, arba 90 mg). Visi pacientai buvo stebėti iki 52 savaičių po pirmojo tiriamojo vaistinio preparato paskyrimo.

Žvynelinės tyrimo Nr. 3 (*ACCEPT*) metu buvo ištirti 903 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia žvyneline, kurie nepakankamai reagavo į kitus sisteminio poveikio vaistinius preparatus, jų netoleravo arba jiems toks gydymas buvo kontraindikuotinas, ir palygintas ustekinumabo bei etanercepto veiksmingumas, bei įvertintas gydymo ustekinumabu ir etanerceptu saugumas. Per 12 aktyviai kontroliuojamosios tyrimo fazės savaičių pacientai, atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes,

vartojo etanerceptą (50 mg du kartus per savaitę), 45 mg ustekinumabo 0 ir 4-tą savaitę arba 90 mg ustekinumabo 0 ir 4-tą savaitę.

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

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

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

	12-ta savaitė 2 dozės (0 ir 4-tą savaitę)			28-ta savaitė 3 dozės (0, 4-tą ir 16-tą savaitę)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Žvynelinės tyrimas Nr. 1					
Randomizuotų 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 %)
Žvynelinės 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

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

	Žvynelinės tyrimas Nr. 3		
	Etanerceptas 24 dozės (50 mg du kartus per 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.

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

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

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

Psoriazinis artritas (PsA) (suaugusiesiems)

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

Ustekinumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti 927 pacientams dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu, kuriuose dalyvavo aktyviu PsA sergantys pacientai (≥ 5 patinusių sąnarių ir ≥ 5 skausmingų sąnarių), nepaisant gydymo nesteroidiniais vaistais preparatais nuo uždegimo (NVNU) ar ligą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais

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 interfalanginį pažeidimą (12 %) ir deformuojantį artritą (0,5 %). Atitinkamai daugiau kaip 70 % ir 40 % pacientų abiejuose tyrimuose prieš pradėdant 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-ąją ir 4-ąją savaitėmis, vėliau dozę suleidžiant kas 12 savaičių (*q12w*). Maždaug 50 % pacientų tęsė gydymą pastoviomis MTX dozėmis (≤ 25 mg per savaitę).

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

Požymiai ir simptomai

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

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

	Psoriazinio artrito tyrimas Nr. 1			Psoriazinio artrito tyrimas Nr. 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Randomizuotų 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
<i>Pacientų, kurių KPP^d ≥ 3 %, skaičius</i>	146	145	149	80	80	81
ŽPSI 75 atsakas N (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
ŽPSI 90 atsakas N (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Visi ŽPSI 75 ir ACR 20 atsako atvejai, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
Pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg, skaičius	154	153	154	74	74	73
ACR 20 atsakas, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Pacientų, kurių KPP^d ≥ 3 %, skaičius</i>	105	105	111	54	58	57
ŽPSI 75 atsakas N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)

Pacientų, kurie sveria > 100 kg, skaičius	52	52	50	30	29	31
ACR 20 atsakas, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
<i>Pacientų, kurių KPP^d ≥ 3 %, skaičius</i>	41	40	38	26	22	24
ŽPSI 75 atsakas N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = nereikšmingas

^d Pacientų, kurių žvynelinės pažeidimai prieš pradėdant 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 vaistais, vartodami ustekinumabą 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 pradėdant 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 pridėdamas rankų distalinių tarpirštakaulinių sąnarių įvertinimas, 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 ustekinumabą 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). Ši 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 žvynelinė

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

Paaugliai (12–17 metų amžiaus)

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

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

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

Visi pacientai buvo stebėti dėl veiksmingumo iki 52 savaičių po tiriamojo vaistinio preparato pavartojimo 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 (6 lentelė).

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

Vaikų žvynelinės tyrimas (CADMUS) (12–17 metų amžiaus)			
	12-oji savaitė		52-oji savaitė
	Placebas	Rekomenduojama ustekinumabo dozė	Rekomenduojama ustekinumabo dozė
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizuotų pacientų skaičius	37	36	35
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., BGI 0 [nėra simptomų], ŽPSI 90). Po 12-osios savaitės veiksmingumas paprastai buvo didesnis ir geriau išsilaikė rekomenduojamos dozės grupėje, palyginti su pusės rekomenduojamos dozės grupe, kurioje nedidelis veiksmingumo netekimas buvo stebėtas dažniau kiekvieno 12-os savaitės dozavimo intervalo pabaigoje. Saugumo duomenys vartojant rekomenduojamą dozę ir pusę rekomenduojamos dozės buvo panašūs.

Vaikai (6–11 metų amžiaus)

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

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

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

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

Vaikų žvynelinės tyrimas (CADMUS Jr.) (6–11 metų amžiaus)		
	12-oji savaitė	52-oji savaitė
	Rekomenduojama ustekinumabo dozė	Rekomenduojama ustekinumabo dozė
	N (%)	N (%)
Įtraukti pacientai	44	41
BGĮ		
BGĮ 0 (simptomų nėra) arba 1 (minimalūs simptomai)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
BGĮ 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 daugelyje centrų atliktų, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki aktyvi Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas [KLAI] įvertintas 220 ar daugiau balų, bet ne daugiau kaip 450 balų imtinai), metu. Klinikinio vystymo programa buvo sudaryta iš dviejų 8 savaitių indukcinio gydymo į veną tyrimų (*UNITI-1* ir *UNITI-2*), po kurių sekė 44 savaitių palaikomojo gydymo leidžiant vaistinį preparatą po oda atsitiktinio nutraukimo tyrimas (*IM-UNITI*) (iš viso 52 gydymo savaitės).

Indukcinio gydymo tyrimuose dalyvavo 1 409 pacientai (*UNITI-1*, n = 769; *UNITI-2*, n = 640). Abiejų indukcinio gydymo tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo 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. 130 mg koncentrato infuziniam tirpalui PCS 4.2 skyriuje), arba pastovią 130 mg ustekinumabo dozę, arba placebo.

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

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

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

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

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebas N = 247	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 vaistinį preparatą po oda pagal vieną iš planų: arba po 90 mg ustekinumabo kas 8 savaites, arba po 90 mg ustekinumabo kas 12 savaitių, arba placebo (rekomenduojamą dozavimą palaikomajam gydymui žr. 4.2 skyriuje).

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

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

	Placebas*	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 vaistinį preparatą kas 12 savaičių, ir jiems buvo leista pakeisti dozę, kad galėtų vartoti ustekinumabą kas 8 savaites. Atsako išnykimas apibūdinamas Krono ligos aktyvumo indeksu (KLAI) 220 ar daugiau balų ir KLAI padidėjimu, palyginti su pradiniu, 100 ar daugiau balų. Iš jų, 41,4 % pacientų buvo pasiekta klinikinė remisija praėjus 16 savaičių po dozės pakeitimo.

Pacientai, kuriems nebuvo klinikinio atsako į indukciją ustekinumabu UNITI-1 ir UNITI-2 indukcijos tyrimų 8-ąją savaitę (476 pacientai), perėjo į palaikomojo gydymo tyrimo neatsitiktinių imčių dalį (IM-UNITI) ir tuo laikotarpiu buvo gydyti 90 mg ustekinumabo injekcijomis po oda.

Po aštuonių savaičių 50,5 % šių pacientų buvo pasiektas klinikinis atsakas ir jiems toliau buvo leistos palaikomosios dozės kas 8 savaites. Daugumai pacientų, kuriems ir toliau buvo leistos palaikomosios dozės, buvo palaikomas atsakas (68,1 %) ir pasiekta remisija (50,2 %) 44-ąją savaitę (panašiai daliai, kaip ir pradinis atsakas į indukciją ustekinumabu).

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

Fistulių atsakas

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

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

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

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas bendrai išliko gydymo pratęsimo metu iki 252 savaitės imtinai.

Imunogeninis poveikis

Antikūnai prieš ustekinumabą gali išsivystyti gydymo ustekinumabu metu. Dauguma jų yra neutralizuojantys. Antikūnų prieš ustekinumabą susiformavimas yra susijęs ir su padidėjusiu klirensu, ir su sumažėjusiu ustekinumabo veiksmingumu, išskyrus Krono liga ar opiniu kolitu 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 atveju (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

Tikslus ustekinumabo metabolizmo būdas nežinomas.

Eliminacija

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

Kinetikos priklausomumas nuo dozės

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

Vienkartinė dozė, palyginti su kartotinėmis dozėmis

Po oda vartojant vienkartinę arba kartotines vaistinio preparato dozes, paprastai galima numatyti ustekinumabo koncentracijos serume kitimą laiko atžvilgiu. Pacientams, sergantiems žvyneline, ustekinumabo pusiausvyros apykaitos koncentracijos serume atsiranda 28-tą savaitę po pirmųjų dozių po oda 0, 4-tą ir toliau kas 12 savaičių suleidimo. Pusiausvyros apykaitos koncentracijos mediana yra nuo 0,21 µg/ml iki 0,26 µg/ml (45 mg) ir nuo 0,47 µg/ml iki 0,49 µg/ml (90 mg). Leidžiant po oda vaistinį preparatą kas 12 savaičių, ustekinumabo kaupimosi serume bėgant laikui nenustatyta. Remiantis Krono liga sergančių pacientų duomenimis, po maždaug 6 mg/kg dozės suleidimo į veną, pradėdant 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. 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 žvyneline sergančių pacientų duomenys, duomenimis, didžiausią įtaką ustekinumabo klirensui turi kūno svoris. CL/F mediana pacientų, kurie sveria > 100 kg, organizme buvo maždaug 55 % didesnis, palyginti su pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg. V/F mediana pacientų, kurie sveria > 100 kg, organizme buvo maždaug 37 % didesnis, palyginti su pacientų, kurie sveria ≤ 100 kg. Didelį svorį turinčių (> 100 kg) pacientų ustekinumabo koncentracijų serume mediana 90 mg grupėje buvo panaši į mažesnio svorio (≤ 100 kg) pacientų 45 mg grupėje. Panašūs duomenys buvo gauti, atlikus patvirtinamąją farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizę, kuriai buvo naudoti psoriaziniu artritu sergančių pacientų duomenys.

Dozavimo dažnumo koregavimas

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

Ypatingos populiacijos

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

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

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

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

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

CYP450 fermentų reguliavimas

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidinas monohidrochloridas
Polisorbatas 80
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

2 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.
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Uzpruvo 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).

Uzpruvo 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).

Uzpruvo pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Užpildytame švirkšte esančio Uzpruvo tirpalo negalima 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, Uzpruvo reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos). Išsamias vartojimo instrukcijas žr. pakuotės lapelyje.

Švirkšte likusių vaistinio preparato likučių vartoti negalima. Tiekiami Uzpruvo sterilūs vienkartinio vartojimo užpildyti švirkštai.

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

7. REGISTRUOTOJAS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

Uzpruvo 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
EU/1/23/1784/001

Uzpruvo 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
EU/1/23/1784/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

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 (IU) VEIKLIOSIOS (-IUJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-iu) veikliosios (iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

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, ŠKIRTI 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 didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (45 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uzpruvo 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.

Bus įtrauktas QR kodas
uzpruvopatients.com

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Išmetimo data, jei laikoma kambario temperatūroje: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

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

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

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1784/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Uzpruvo 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

UŽRAŠAS ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (45 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uzpruvo 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ustekinumab

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)

Uzpruvo 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

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (90 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uzpruvo 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, polisorbitas 80, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
90 mg/1 ml
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

Bus įtrauktas QR kodas
uzpruvopatients.com

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Išmetimo data, jei laikoma kambario temperatūroje: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

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

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

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1784/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Uzpruvo 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

UŽRAŠAS ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (90 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uzpruvo 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ustekinumab

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)

Uzpruvo 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

Uzpruvo 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte ustekinumabas (*ustekinumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį 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 Uzpruvo.

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

1. Kas yra Uzpruvo ir kam jis vartojamas

Kas yra Uzpruvo

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

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

Kam vartojamas Uzpruvo

Uzpruvo vartojamas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

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

Plokštelinė žvynelinė

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

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

Uzpruvo 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 Uzpruvo, 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 Uzpruvo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Uzpruvo

Uzpruvo vartoti draudžiama:

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

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

- **Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija vartojant Uzpruvo.** Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo.
- **Jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, Uzpruvo, 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 Uzpruvo nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų pavojus.

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

Jeigu abejojate, ar yra anksčiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Uzpruvo, 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

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

Kiti vaistai, vakcinos ir Uzpruvo

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant Uzpruvo, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis).
- Jeigu Uzpruvo 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 Uzpruvo. Jei nėštumo metu vartojote Uzpruvo, Jūsų kūdikio nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis pirmus šešis mėnesius po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja daryti kitaip.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Geriausia vengti vartoti Uzpruvo nėštumo metu. Uzpruvo poveikis nėštumo metu nežinomas. Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patars vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Uzpruvo ir bent 15 savaičių po gydymo Uzpruvo pabaigos.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Uzpruvo gali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Uzpruvo, 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 Uzpruvo. Jei nėštumo metu vartojote Uzpruvo, pirmus šešis mėnesius 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 Uzpruvo. Žindyti ir kartu vartoti Uzpruvo negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Uzpruvo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti Uzpruvo

Uzpruvo reikia vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi būklių, kurioms skiriama Uzpruvo, 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 Uzpruvo leisti

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

18 metų ar vyresniems suaugusiesiems

Žvynelinė ar psoriazinis artritas

- Rekomenduojama pradinė dozė yra 45 mg Uzpruvo. 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 savaitių. Toliau paprastai vartojamos tokios pat dozės, kaip pradinė dozė.

Krono liga

- **Uzpruvo netiekiamas pirmajai dozei, kuri lašinama į rankos veną (infuzija į veną). Kaip pirmoji dozė į veną bus infuzuojamas kitas ustekinumabo vaistas.**
- Uzpruvo yra leidžiamas po oda (poodinė injekcija). Pirmoji 90 mg dozė Jums bus skirta praėjus 8 savaitėms po infuzijos į veną, po to injekcijos po oda bus atliekamos kas 12 savaitių.
- Kai kuriems pacientams po pirmosios injekcijos po oda 90 mg Uzpruvo 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 Uzpruvo 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, vaikams, kurie sveria mažiau nei 60 kg, tinkamos Uzpruvo dozavimo formos nėra.
- Jeigu Jūs sveriate nuo 60 kg iki 100 kg, rekomenduojama Uzpruvo dozė yra 45 mg.
- Jeigu Jūs sveriate daugiau nei 100 kg, rekomenduojama Uzpruvo dozė yra 90 mg.
- Po pradinės dozės, kita dozė Jums bus suleista po 4 savaitių, ir po to – kas 12 savaitių.

Kaip vartoti Uzpruvo

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Uzpruvo dozę?

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

Pamiršus pavartoti Uzpruvo

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

Nustojus vartoti Uzpruvo

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

Jei Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija, gydytojas gali nuspręsti daugiau Jums Uzpruvo 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).

Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo, kol nepraejo infekcija. Taip pat pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra atvirų žaizdų ar opų, nes jos gali infekuotis.

Odos lupimasis – didelių kūno plotų odos raudonio ir lupimosi padidėjimas gali būti eritroderminės žvynelinės arba eksfoliacinio dermatito, kurie yra sunkios odos būklės, simptomai. Jeigu pastebėjote 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 pokyčiai, pasireiškiantys paraudimu ir naujomis mažomis, geltonomis ar baltomis odos pūslelėmis, kurios kartais pasireiškia kartu su karščiavimu (pustulinė žvynelinė).
- Odos lupimasis sluoksniais (odos eksfoliacija).
- Aknė.

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

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

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

- Odos 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 Uzpruvo

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Prieš vartojant, Uzpruvo reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos).
- Jei reikia, atskiri Uzpruvo 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 svetimkūnių (žr. 6 skyriaus dalyje „Uzpruvo 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.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Uzpruvo sudėtis

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

Uzpruvo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Uzpruvo yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas injekcinis tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių. Viena vienkartinė vaisto dozė yra 1 ml talpos užpildytame stiklo švirkšte, kartono dėžutėje.

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

Registruotojas

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

Gamintojas

Alvotech Hf
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

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: +370 52603926

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel.: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland 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

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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>.

Išsamios informacijos apie šį vaistą, įskaitant vaizdinę medžiagą, kaip naudoti užpildytą švirkštą, galima rasti išmaniuoju telefonu nuskaičius toliau pateiktą arba ant išorinės dėžutės esantį QR kodą.

Tą pačią informaciją taip pat galima rasti šiuo adresu: uzpruvopatients.com

Bus pridėtas QR kodas

Vartojimo instrukcijos

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Uzpruvo 45 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ustekinumabas leisti po oda

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

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

Svarbi informacija, kurią turite žinoti prieš atlikdami Uzpruvo injekcinio tirpalo injekciją užpildytu švirkštu

Uzpruvo injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte netinka vartoti į veną, pradedant Krono ligos ir opinio kolito gydymą būtina vartoti kitus ustekinumabo vaistus.

Uzpruvo injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte netinka mažiau kaip 60 kg sveriantiems pediatriiniams pacientams, kuriems reikia vartoti kitus ustekinumabo vaistus, dozuojamus pagal kūno svorį.

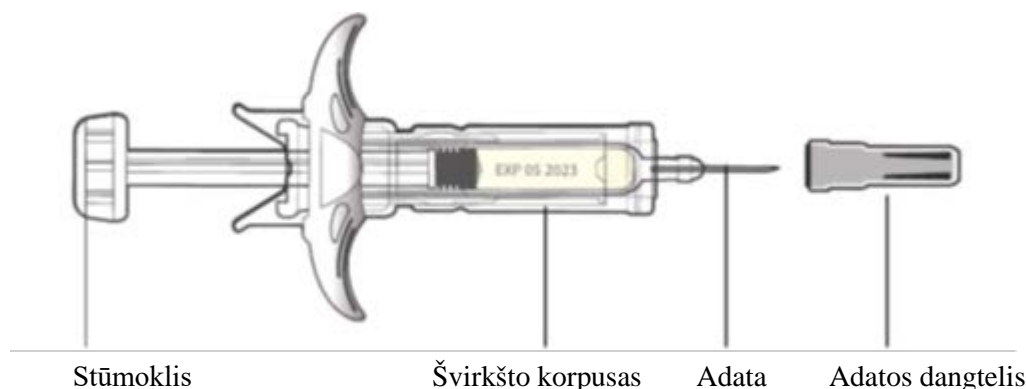
Svarbi informacija:

- tik leisti po oda;
- Uzpruvo negalima maišyti su kitais injekciniais skysčiais;
- Uzpruvo užpildytų švirkštų negalima kratyti. Kratymas gali pažeisti vaistą. 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 Uzpruvo 45 mg užpildytą švirkštą;
 - jei Jūsų dozė yra 90 mg, reikia paimti du Uzpruvo 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, Uzpruvo reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos).

1 paveiksle parodyta, kaip atrodo Uzpruvo užpildytas švirkštas



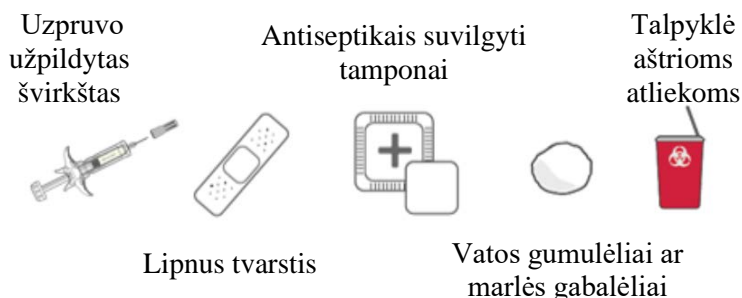
1 paveikslas

1. Paruoškite priemones

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

- antiseptikais suvilgytų tamponų;
- vatos gumulėlių ar marlės gabalėlių;
- lipnaus tvarščio;
- skirtos Uzpruvo 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)

- Uzpruvo 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

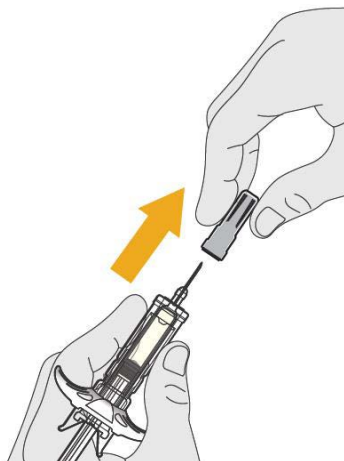
Paruoškite injekcijos vietą

- 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 Uzpruvo 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.

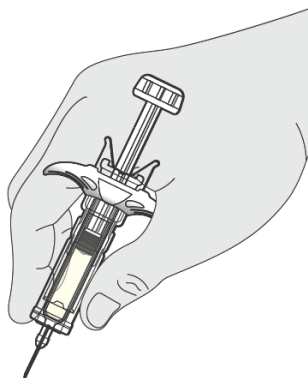


4 paveikslas

4. Suleiskite dozę:

Paimkite švirkštą:

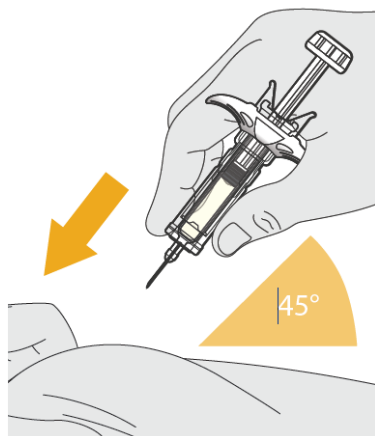
- laikykite užpildyto švirkšto korpusą viena ranka, suėmę nykščiu ir rodomuoju pirštu (žr. 5 paveikslą);
- nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis buvo nukritęs be uždėto adatos dangtelio. Tokiu atveju kreipkitės nurodymų į gydytoją ar vaistininką;
- niekada netraukite stūmoklio atgal.



5 paveikslas

Suimkite odą ir įsmeikite adatą:

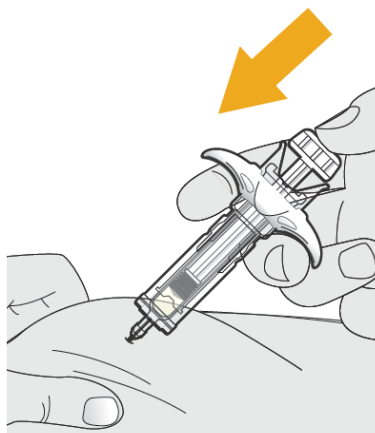
- kita ranka švelniai suimkite nuvalytą odos vietą. Tvirtai ją laikykite;
- greitu judesiu (tarsi mesdami strėlę) įsmeikite adatą į suimtą odą maždaug 45 laipsnių kampu (žr. 6 paveikslą).



6 paveikslas

Suleiskite vaistą:

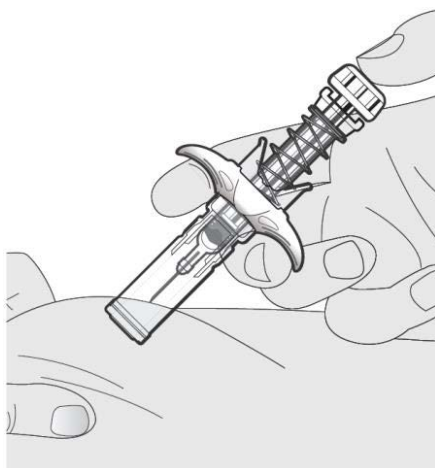
- suleiskite visą skystį nykščiu spausdami stūmoklį iki galo, kol užpildytas švirkštas taps tuščias (žr. 7 paveikslą).



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:

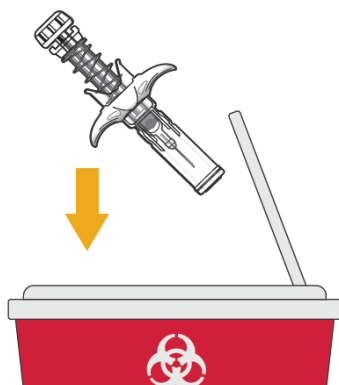
- užbaigę injekciją, jos vietą kelioms sekundėms prispauskite vatos gumulėliu ar marlės gabalėliu (žr. 9 paveikslą);
- injekcijos vietoje gali pasirodyti šiek tiek kraujo. Tai yra normalu;
- odos injekcijos vietoje negalima trinti;
- jeigu reikia, injekcijos vietą galima užklijuoti nedideliu lipniu tvarsčiu.



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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Uzpruvo 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte ustekinumabas (*ustekinumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį 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 Uzpruvo.

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

1. Kas yra Uzpruvo ir kam jis vartojamas

Kas yra Uzpruvo

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

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

Kam vartojamas Uzpruvo

Uzpruvo vartojamas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

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

Plokštelinė žvynelinė

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

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

Uzpruvo 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 Uzpruvo, 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 Uzpruvo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Uzpruvo

Uzpruvo vartoti draudžiama:

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Stebėkite, ar neatsiranda sunkių šalutinių poveikių

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

- **Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija vartojant Uzpruvo.** Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo.
- **Jei kada nors sirgote koku nors vėžiu** – tai dėl to, kad imunosupresantai, pavyzdžiui, Uzpruvo, 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 Uzpruvo nebuvo tirtas. Vis dėlto gali būti, kad juos taikant kartu gali padidėti su susilpnėjusia imunine sistema susijusių ligų pavojus.

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

Jeigu abejojate, ar yra anksčiau nurodytų aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Uzpruvo, 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

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

Kiti vaistai, vakcinos ir Uzpruvo

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu neseniai skiepijotės arba būsite skiepijamas. Vartojant Uzpruvo, turi būti neskiepijama kai kuriomis vakcinomis (gyvosiomis vakcinomis).
- Jeigu Uzpruvo 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 Uzpruvo. Jei nėštumo metu vartojote Uzpruvo, Jūsų kūdikio nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis pirmus šešis mėnesius po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja daryti kitaip.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Geriausia vengti vartoti Uzpruvo nėštumo metu. Uzpruvo poveikis nėštumo metu nežinomas. Jeigu esate vaisinga moteris, Jums patars vengti nėštumo ir naudoti tinkamą kontracepcijos metodą vartojant Uzpruvo ir bent 15 savaičių po gydymo Uzpruvo pabaigos.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Uzpruvo gali prasiskverbti per placentą ir paveikti negimusį kūdikį. Jei nėštumo metu vartojote Uzpruvo, 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 Uzpruvo. Jei nėštumo metu vartojote Uzpruvo, pirmus šešis mėnesius 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 Uzpruvo. Žindyti ir kartu vartoti Uzpruvo negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Uzpruvo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti Uzpruvo

Uzpruvo reikia vartoti paskyrus ir prižiūrint gydytojui, kuris turi būklių, kurioms skiriama Uzpruvo, 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 Uzpruvo leisti

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

18 metų ar vyresniems suaugusiesiems

Žvynelinė ar psoriazinis artritas

- Rekomenduojama pradinė dozė yra 45 mg Uzpruvo. 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 savaitių. Toliau paprastai vartojamos tokios pat dozės, kaip pradinė dozė.

Krono liga

- **Uzpruvo netiekiamas pirmajai dozei, kuri lašinama į rankos veną (infuzija į veną).**
- **Kaip pirmoji dozė į veną bus infuzuojamas kitas ustekinumabo vaistas.**
- Uzpruvo yra leidžiamas po oda (poodinė injekcija). Pirmoji 90 mg Uzpruvo dozė Jums bus skirta praėjus 8 savaitėms po infuzijos į veną, po to injekcijos po oda bus atliekamos kas 12 savaitių. Kai kuriems pacientams po pirmosios injekcijos po oda 90 mg Uzpruvo 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 Uzpruvo 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, vaikams, kurie sveria mažiau nei 60 kg, tinkamos Uzpruvo dozavimo formos nėra.
- Jeigu Jūs sveriate nuo 60 kg iki 100 kg, rekomenduojama Uzpruvo dozė yra 45 mg.
- Jeigu Jūs sveriate daugiau nei 100 kg, rekomenduojama Uzpruvo dozė yra 90 mg.
- Po pradinės dozės, kita dozė Jums bus suleista po 4 savaitių, ir po to – kas 12 savaitių.

Kaip vartoti Uzpruvo

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Uzpruvo dozę?

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

Pamiršus pavartoti Uzpruvo

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

Nustojus vartoti Uzpruvo

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

Jei Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija, gydytojas gali nuspręsti daugiau Jums Uzpruvo 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).

Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 Uzpruvo, kol nepraejo infekcija. Taip pat pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra atvirų žaizdų ar opų, nes jos gali infekuotis.

Odos lupimasis – didelių kūno plotų odos raudonio ir lupimosi padidėjimas gali būti eritroderminės žvynelinės arba eksfoliacinio dermatito, kurie yra sunkios odos būklės, simptomai. Jeigu pastebėjote 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 pokyčiai, pasireiškiantys paraudimu ir naujomis mažomis, geltonomis ar baltomis odos pūslelėmis, kurios kartais pasireiškia kartu su karščiavimu (pustulinė žvynelinė);
- odos lupimasis sluoksniais (odos eksfoliacija);
- aknė.

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

- didelių kūno plotų odos raudonis ir lupimasis, kurie gali būti 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 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 Uzpruvo

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Prieš vartojant, Uzpruvo reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos).
- Jei reikia, atskiri Uzpruvo 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 svetimkūnių (žr. 6 skyriaus dalyje „Uzpruvo 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.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Uzpruvo sudėtis

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

Uzpruvo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Uzpruvo yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas injekcinis tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių. Viena vienkartinė vaisto dozė yra 1 ml talpos užpildytame stiklo švirkšte, kartono dėžutėje.

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 90 mg ustekinumabo.

Registruotojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Gamintojas

Alvotech Hf
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

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: +370 52603926

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel.: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland 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

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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>.

Išsamią informaciją apie šį vaistą, įskaitant vaizdo įrašą, kaip naudoti užpildytą švirkštą, galima rasti nuskaičius toliau pateiktą QR kodą arba išorinę dėžutę išmaniuoju telefonu. Tą pačią informaciją taip pat galima rasti šiuo URL adresu: uzpruvopatients.com

Bus pridėtas QR kodas

Vartojimo instrukcijos

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Uzpruvo 90 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ustekinumabas leisti po oda

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

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

Svarbi informacija, kurią turite žinoti prieš atlikdami Uzpruvo injekcinio tirpalo injekciją užpildytu švirkštu

Uzpruvo injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte netinka vartoti į veną, pradedant Krono ligos ir opinio kolito gydymą būtina vartoti kitus ustekinumabo vaistus.

Uzpruvo injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte netinka mažiau kaip 60 kg sveriantiems pediatriiniams pacientams, kuriems reikia vartoti kitus ustekinumabo vaistus, dozuojamus pagal kūno svorį.

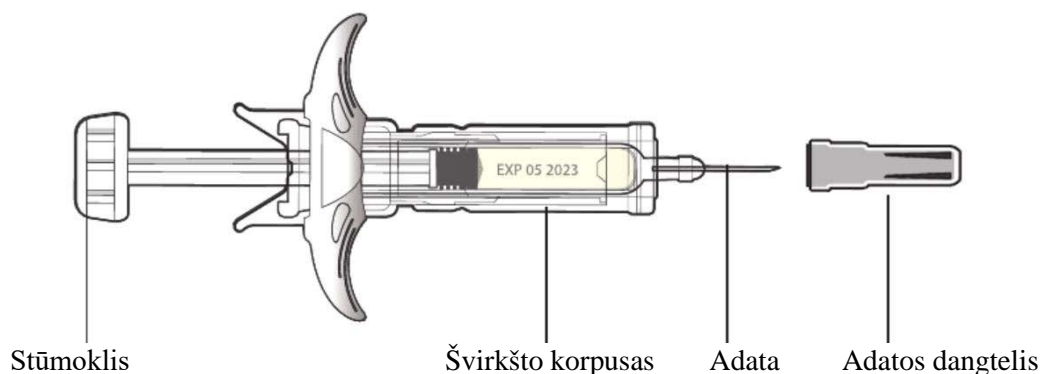
Svarbi informacija:

- tik leisti po oda;
- Uzpruvo negalima maišyti su kitais injekciniais skysčiais;
- Uzpruvo užpildytų švirkštų negalima kratyti. Kratymas gali pažeisti vaistą. 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 Uzpruvo 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, Uzpruvo reikia palaikyti kambario temperatūroje (maždaug pusę valandos).

1 paveiksle parodyta, kaip atrodo Uzpruvo užpildytas švirkštas



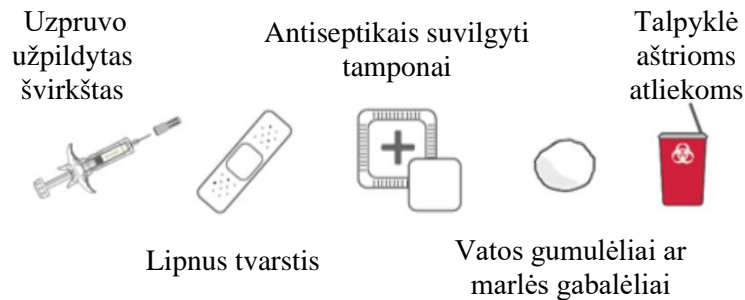
1 paveikslas

1. Paruoškite priemones

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

- antiseptikais suvilgytų tamponų;
- vatos gumulėlių ar marlės gabalėlių;
- lipnaus tvarščio;
- skirtos Uzpruvo 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)

- Uzpruvo 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 Uzpruvo 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;
- nepilieskite adatos arba adata nepalieskite jokio paviršiaus;
- nuėmę adatos dangtelį, nedelsdami suleiskite vaisto dozę.

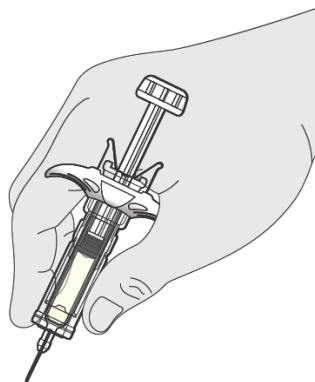


4 paveikslas

4. Suleiskite dozę:

Paimkite švirkštą:

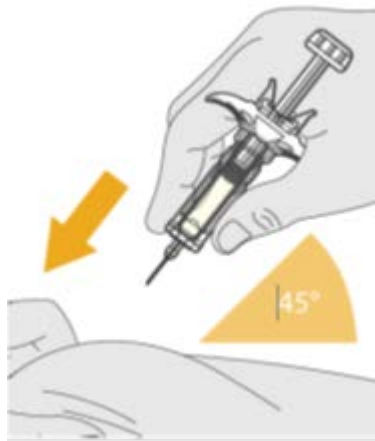
- laikykite užpildyto švirkšto korpusą viena ranka, suėmę nykščiu ir rodomuoju pirštu (žr. 5 paveikslą);
- nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis buvo nukritęs be uždėto adatos dangtelio. Tokiu atveju kreipkitės nurodymų į gydytoją ar vaistininką;
- niekada netraukite stūmoklio atgal.



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