

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eksunbi 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 26 ml, kas satur 130 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*; 5 mg/ml).

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1κ monoklonālā antivielas pret interleikīnu (IL)-12/23, kas iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu šūnu līnijas, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens, formulas skābuma līmenis pH ir $6,0 \pm 0,3$ un šķīduma osmolaritāte ir 290 ± 30 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krona slimība

Eksunbi indicētas vidēji līdz stipri aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai TNFα antagonista terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama vai ir medicīniski kontrindicēta.

Čūlainais kolīts

Eksunbi indicētas vidēji līdz stipri aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai bioloģisko zāļu terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama vai ir medicīniski kontrindicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Eksunbi koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst lietot tikai Krona slimības vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā pieredzējušu ārstu vadībā un uzraudzībā. Eksunbi koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai paredzēts tikai intravenozas indukcijas devai.

Devas

Krona slimība un čūlainais kolīts

Ārstēšana ar Eksunbi jāsāk ar vienreizēju intravenozu devu atkarībā no ķermeņa masas. Šķīdums infūzijai jāpagatavo, izmantojot 1. tabulā noteikto Eksunbi 130 mg flakonu skaitu (informāciju par pagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

1. tabula. Sākotnējā intravenozā Eksunbi deva

Pacienta ķermeņa masa zāļu lietošanas laikā	Ieteicamā deva ^a	Eksunbi 130 mg flakonu skaits
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg līdz ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aptuveni 6 mg/kg.

Pirmā subkutānā 90 mg deva jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas ievadīšanas. Informāciju par devām turpmākajā subkutānās zāļu lietošanas shēmā skatīt šķīduma injekcijām pilnšīrcēs zāļu apraksta (ZA) 4.2. apakšpunktā.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Ustekinumaba lietošana šajās pacientu populācijās nav pētīta. Ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Pediatriskā populācija

Ustekinumaba drošums un efektivitāte Krona slimības vai čūlainā kolīta ārstēšanā bērniem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Eksunbi 130 mg paredzēta tikai intravenozai ievadīšanai. Tā jāievada vismaz vienu stundu ilgā infūzijā. Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Klīniski nozīmīga aktīva infekcija (piemēram, aktīva tuberkuloze, skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku vai reaktivizēt latentas infekcijas.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā par psoriāzes slimniekiem nopietnas baktēriju, sēnīšu un vīrusu infekcijas radās pacientiem, kuriem ievadīts ustekinumabs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Zināts, ka ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem ir bijušas oportūnistiskas infekcijas, arī tuberkulozes aktivitātes atjaunošanās, citas oportūnistiskas bakteriālas infekcijas (arī netipiskas mikobaktēriju infekcijas, listēriju izraisīts meningīts, legionellu izraisīta pneimonija un nokardioze), oportūnistiskas sēnīšu infekcijas, oportūnistiskas vīrusu infekcijas (arī 2. tipa *herpes simplex* izraisīts encefalīts) un parazītu infekcijas (arī acu toksoplazmoze).

Apsverot ustekinumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pirms ustekinumaba terapijas uzsākšanas jāvērtē, vai pacientam nav tuberkuloze. Ustekinumabu nedrīkst ievadīt pacientam ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms ustekinumaba ievadīšanas jāskatās latentas tuberkulozes infekcijas ārstēšana. Prettuberkulozes terapija pirms

ustekinumaba lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir latentā vai aktīvā tuberkuloze un kuriem nav iespējams pierādīt adekvātu terapijas kursu. Pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, terapijas laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē aktīvas tuberkulozes izpausmes un simptomi.

Pacienti jāinformē, ka jāmeklē medicīniska palīdzība, ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par infekciju. Ja rodas nopietna infekcija, pacients rūpīgi jākontrolē, un ustekinumabu nedrīkst ievadīt, līdz infekcija nav izzudusi.

Ļaundabīgi audzēji

Imūnsupresīvie līdzekļi, piemēram, ustekinumabs, var paaugstināt ļaundabīgu audzēju risku. Dažiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā psoriāzes pacientiem lietoja ustekinumabu, radās ādas un ne-ādas ļaundabīgie audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ļaundabīgo audzēju risks var būt lielāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības gaitā ir ārstēti ar citām bioloģiskajām zālēm.

Pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai kuros turpināta terapija pacientiem ar ļaundabīgu audzēju, kas radies ustekinumaba lietošanas laikā, nav veikti. Tādēļ, apsverot ustekinumaba lietošanu šādiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Visi pacienti, īpaši pēc 60 gadu vecuma un pacienti, kuriem anamnēzē ir ilgstoša ārstēšana ar imūnsupresantiem vai PUVA, jākontrolē attiecībā uz ādas vēzi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskās reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzībā ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, dažos gadījumos vairākas dienas pēc ārstēšanas. Radusies anafilakse un angioedēma. Ja rodas anafilaktiska vai cita veida nopietna paaugstinātas jutības reakcija, jāpārtrauc ārstēšana un jāpārtrauc ustekinumaba ievadīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos tika novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām, tostarp anafilaktiskām reakcijām uz infūziju. Ja tiek novērota nopietna vai dzīvībai bīstama reakcija, jāpārtrauc ārstēšana un jāpārtrauc ustekinumaba lietošana.

Respiratorās reakcijas

Ustekinumaba pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par alerģiska alveolīta, eozinofiliskas pneimonijas un neinfekciozas organizējošas pneimonijas gadījumiem. Klīniskās izpausmes ietvēra klepu, elpas trūkumu un intersticiālus infiltrātus pēc vienas līdz trīs devu saņemšanas. Nopietni iznākumi ietvēra elpošanas mazspēju un ilgāku hospitalizāciju. Par uzlabojumiem ziņoja pēc ustekinumaba lietošanas pārtraukšanas un dažos gadījumos arī pēc kortikosteroīdu ievadīšanas. Ja infekcija ir izslēgta un diagnoze ir apstiprināta, ustekinumaba lietošana jāpārtrauc un jāpārtrauc ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulāri notikumi

Pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā ustekinumaba iedarbībai pakļautajiem psoriāzes pacientiem ir novēroti kardiovaskulāri notikumi, kas ietver miokarda infarktu un cerebrovaskulāru traucējumu gadījumus. Ustekinumaba terapijas laikā regulāri jāvērtē kardiovaskulārās slimības riska faktori.

Vakcinācija

Tiek ieteikts, ka vienlaikus ar ustekinumabu nedrīkst ievadīt dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (piemēram, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)). Specifiski pētījumi, kuros piedalītos pacienti, kuriem nesen ievadīta dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīna, nav veikti. Dati par dzīvu vakcīnu sekundāru infekcijas transmisiju pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, nav pieejami. Pirms vakcinēšanas ar dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnu terapija ar ustekinumabu jāpārtrauc vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās devas, un to var atsākt ne ātrāk kā 2 nedēļas pēc vakcinēšanas. Papildu informāciju un norādes

par imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu pēc vakcinēšanas zāļu ordinētāji var meklēt konkrētu vakcīnu zāļu aprakstā.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama 12 mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdaiņim ir nepārprotams klīnisks ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

Pacientiem, kuri lieto ustekinumabu, drīkst vienlaikus ievadīt inaktivētu vai nedzīvu vakcīnu.

Ilgstoša ārstēšana ar ustekinumabu nenomāc humorālo atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vai stingumkrampju vakcīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga imūnsupresīva terapija

Psoriāzes pētījumos nav vērtēts ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, tai skaitā bioloģiskajām zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Piesardzība jāievēro, apsverot citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu vienlaikus ar ustekinumabu vai pārejot no terapijas ar citām imūnsupresīvām bioloģiskajām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnterapija

Ustekinumaba lietošana nav novērtēta pacientiem, kuriem veikta alerģijas imūnterapija. Nav zināms, vai ustekinumabs var ietekmēt alerģijas imūnterapiju.

Smagas ādas reakcijas

Pēc ustekinumaba lietošanas pacientiem ar psoriāzi ziņots par eksfoliatīvā dermatīta rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Slimības dabiskās norises gaitā pacientiem ar perēkļveida psoriāzi var rasties psoriātiskā eritrodermija, un tās klīniskie simptomi var neatšķirties no eksfoliatīvā dermatīta simptomiem. Pacientu ar psoriāzi novērošanas laikā ārstiem ir jāseko, vai nerodas psoriātiskās eritrodermijas vai eksfoliatīvā dermatīta simptomi. Ja šādi simptomi rodas, jāsāk atbilstoša terapija. Ja rodas aizdomas par reakciju uz zālēm, ustekinumaba lietošana jāpārtrauc.

Vilkēdei līdzīgas patoloģijas

Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem ir bijušas vilkēdei līdzīgas patoloģijas, arī ādas sarkanā vilkēde un vilkēdei līdzīgs sindroms. Ja rodas bojājumi, īpaši saules staru iedarbībai pakļautajās ādas vietās, vai ja tie ir kopā ar locītavu sāpēm, pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja ir apstiprināta vilkēdei līdzīgas patoloģijas diagnoze, jāpārtrauc ustekinumaba lietošana un jāuzsāk piemērota ārstēšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kas saņēma ustekinumabu, klīniskajos pētījumos apstiprināto indikāciju gadījumā netika novērotas vispārējas efektivitātes vai drošuma atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tomēr 65 gadus vecu un vecāku pacientu skaits nav pietiekams, lai noteiktu, vai šo pacientu atbildes reakcija atšķiras no tās, kas novērota jaunākiem pacientiem. Tā kā gados vecāku cilvēku populācijā kopumā ir lielāka infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība.

Nātrija daudzums

Ustekinumabs satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr ustekinumabu atšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām. Tas ir jāievēro pacientiem, kuri lieto uzturu ar kontrolētu nātrija saturu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Polisorbāts 80

Ustekinumabs satur 10,4 mg polisorbāta 80 (E433) katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 0,40 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaikus ar ustekinumabu nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama 12 mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā kļuvis nav nenosakāms (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdaiņim ir nepārprotams klīniskais ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analizē pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaikus biežāk parakstīto zāļu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicilskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaikus lietotajām zālēm nebija. Šīs analīzes pamatā bija vismaz 100 pacientu (> 5% pētītās pacientu grupas), kas vienlaikus tika ārstēti ar šīm zālēm vismaz 90% pētījuma laika. Vienlaicīga MTX, NPL, 6-merkaptopurīna, azatioprīna un perorālo kortikosteroīdu lietošana pacientiem ar psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu, kā arī agrāka anti-TNF α līdzekļu lietošana pacientiem ar psoriātisku artrītu vai Krona slimību un agrāka bioloģiskas izcelsmes zāļu (t.i., anti-TNF α līdzekļu un/vai vedolizumaba) lietošana pacientiem ar čūlaino kolītu neietekmēja ustekinumaba farmakokinētiku.

In vitro pētījuma un 1. fāzes pētījuma rezultāti pētāmām personām ar aktīvu Krona slimību neliecina par devas pielāgošanas nepieciešamību pacientiem, kas vienlaikus saņem CYP450 substrātus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Psoriāzes pētījumos nav vērtēts ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, tai skaitā bioloģiskajām zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un bārošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc ārstēšanas jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Pēc ustekinumaba iedarbības prospektīvi apkopoti dati par ne pārāk lielu skaitu grūtniecību, kuru iznākums ir zināms (tostarp 450 grūtniecībām, kuras šo zāļu iedarbībai bijušas pakļautas pirmajā trimestrī), neliecina par to, ka jaundzimušajam varētu palielināties nozīmīgu iedzimtu anomāliju risks.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tomēr līdzšinējā klīniskā pieredze ir ierobežota. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no ustekinumaba lietošanas grūtniecības laikā.

Ustekinumabs šķērso placentu un ir noteikts tādu zīdaiņu serumā, kuru mātes grūtniecības laikā ir ārstētas ar ustekinumabu. Šī novērojuma klīniskā ietekme nav zināma, tomēr zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, pēc piedzimšanas var būt lielāks infekcijas risks.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama 12 mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdaiņim ir nepārprotams klīnisks ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

Barošana ar krūti

Ierobežots datu apjoms publicētā literatūrā liecina, ka ustekinumabs ļoti nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai pēc iekšķīgas lietošanas ustekinumabs uzsūcas sistēmiskā asinsritē. Tā kā zīdaiņiem ustekinumabs var izraisīt blakusparādības, lēmums, pārtraukt barošanu ar krūti ārstēšanas laikā un līdz 15 nedēļām pēc ārstēšanas vai pārtraukt terapiju ar ustekinumabu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no ustekinumaba terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ustekinumaba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav vērtēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ustekinumabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu pieaugušajiem kontrolētajos periodos ar ustekinumaba lietošanu saistītās visbiežākās blakusparādības (> 5% pacientu) bija nazofaringīts un galvassāpes. Vairumā gadījumu šīs blakusparādības tika uzskatītas par vieglām, un to dēļ nebija jāpārtrauc pētījuma zāļu lietošana. Visnopietnākās blakusparādības, par kurām ziņots ustekinumaba lietošanas laikā, ir paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopumā drošuma profils pacientiem ar psoriāzi, pacientiem ar psoriātisku artrītu, pacientiem ar Krona slimību un pacientiem ar čūlaino kolītu bija līdzīgs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk aprakstītie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem 14 2. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6710 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 826 pacienti, kuriem bija čūlainais kolīts). Tas ietver ustekinumaba iedarbību klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu vismaz sešus mēnešus (4577 pacienti) vai vismaz vienu gadu (3648 pacienti). 2194 pacienti ar psoriāzi, Krona slimību vai čūlaino kolītu bija pakļauti zāļu iedarbībai vismaz četrus gadus, un 1148 pacienti ar psoriāzi vai Krona slimību bija pakļauti zāļu iedarbībai vismaz piecus gadus.

2. tabulā saraksta veidā apkopotas pieaugušajiem veiktajos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos ziņotās blakusparādības, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums: blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži: augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, sinusīts Retāk: celulīts, zobu infekcijas, jostas roze, dziļo elpceļu infekcijas, vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, vulvovaginālas sēnīšu infekcijas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums: blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (arī izsitumi un nātrene) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilakse un angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: sāpes rīkles galā un balsenē Retāk: aizlikts deguns Reti: alerģisks alveolīts, eozinofiliska pneimonija Ļoti reti: organizējoša pneimonija*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze Retāk: pustuloza psoriāze, ādas ekfoliācija, akne Reti: ekfoliatīvais dermatīts, hipersensitīvs vaskulīts Ļoti reti: bullozais pemfigoīds, ādas sarkanā vilkēde
Skeleta, -muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: muguras sāpes, mialģija, artralģija Ļoti reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: nespēks, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Retāk: reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana, hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija

* Skatīt 4.4. apakšpunktu "Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Placebo kontrolētajos pētījumos, kuros piedalījās psoriāzes, psoriātiska artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta pacienti, infekcijas vai nopietnas infekcijas rādītāji ustekinumaba terapijas un placebo grupas pacientiem bija līdzīgi. Šo klīnisko pētījumu ar placebo kontrolētajā posmā ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem infekcijas rādītājs bija 1,36 gadījumi uz novērošanas pacientgadu, bet ar placebo ārstētiem pacientiem – 1,34 gadījumi uz pacientgadu. Nopietnu infekciju rādītājs ar ustekinumabu ārstētu pacientu grupā bija 0,03 gadījumi uz novērošanas pacientgadu (30 nopietnas infekcijas 930 novērošanas pacientgados) un ar placebo ārstētiem pacientiem – 0,03 (15 nopietnas infekcijas 434 novērošanas pacientgados) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 15 227 pacientgadu ilga ustekinumaba iedarbība 6710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi (1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju un nopietnu infekciju rādītājs bija attiecīgi 0,85 un 0,02 gadījumi novērošanas pacientgadā (289 nopietnas infekcijas 15 227 novērošanas pacientgados); nopietnās infekcijas bija pneimonija, anāls abscess, celulīts, divertikulīts, gastroenterīts un vīrusu infekcijas.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar latentu tuberkulozi, kas vienlaikus tika ārstēti ar izoniazīdu, tuberkuloze neradās.

Ļaundabīgi audzēji

Placebo kontrolētajos psoriāzes, psoriātiska artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos ļaundabīgu audzēju sastopamība, izņemot nemelanomas ādas vēzi, ar ustekinumabu

ārstētiem pacientiem bija 0,11 gadījumi uz 100 novērošanas pacientgadiem (1 pacientam 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,23 ar placebo ārstēto pacientu grupā (1 pacientam 434 novērošanas pacientgados). Nemelanomas ādas vēža sastopamība ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,43 gadījumi uz 100 novērošanas pacientgadiem (4 pacientiem 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,46 ar placebo ārstēto pacientu grupā (2 pacientiem 433 novērošanas pacientgados).

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 15 205 pacientgadu ilga ustekinumaba iedarbība uz 6710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi (1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos). Ļaundabīgi audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 15 205 pacientgadu ilgas novērošanas laikā tika aprakstīti 76 pacientiem (pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, sastopamība bija 0,50 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šī ļaundabīgo audzēju sastopamība pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīga sastopamībai, kas paredzama kopējā populācijā (standartizētais incidences koeficients bija 0,94 [95% ticamības intervālā 0,73–1,18], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, melanoma, kolorektālais vēzis un krūts vēzis. Pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža sastopamība bija 0,46 gadījumi 100 pacientgadu ilgas novērošanas laikā (69 pacientiem 15 165 pacientgadu ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama kopējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības un infūzijas izraisītas reakcijas

Krona slimības un čūlainā kolīta intravenozas indukcijas pētījumos nav ziņots par anafilakses vai citu būtisku infūzijas izraisītu reakciju gadījumiem pēc vienreizējas intravenozas devas. Šajos pētījumos nevēlamās blakusparādības, kas radās infūzijas laikā vai vienas stundas laikā pēc tās, novēroja 2,2% no 785 placebo grupas pacientiem un 1,9% no 790 pacientiem, kas tika ārstēti ar ieteikto ustekinumaba devu. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām, anafilaktiskām reakcijām uz infūziju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskie pacienti no 6 gadu vecuma, kuri slimo ar perēklveida psoriāzi

Ustekinumaba lietošanas drošums pētīts divos 3. fāzes pētījumos pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu perēklveida psoriāzi. Pirmajā pētījumā bija iekļauti 110 pacienti no 12 līdz 17 gadu vecumam, kurus ārstēja līdz 60 nedēļām ilgi, bet otrajā pētījumā bija iekļauti 44 pacienti no 6 līdz 11 gadu vecumam, kurus ārstēja līdz 56 nedēļām ilgi. Kopumā abos šajos pētījumos ar drošuma datiem par periodu līdz 1 gadam ziņotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekš veiktos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar perēklveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos intravenozi ievadītas atsevišķas devas līdz 6 mg/kg neradīja devu ierobežojošu toksicitāti. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt jebkādu nevēlamu blakusparādību izpausmju vai simptomu rašanos pacientam un nekavējoties sākt atbilstošu simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori. ATĶ kods: L04AC05.

Eksunbi ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1κ monoklonālā antivielu, kas specifiski saistās ar cilvēka citokīnu interleikīnu (IL)-12 un IL-23 kopīgās p40 proteīna subvienības. Ustekinumabs inhibē cilvēka IL-12 un IL-23 bioloģisko aktivitāti, novēršot p40 piesaistīšanos pie IL-12Rβ1 receptora proteīna, kas ir ekspressēts uz imūnās sistēmas šūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau piesaistījušies pie IL-12Rβ1 šūnas virsmas receptoriem. Tādēļ maz ticams, ka ustekinumabs varētu veicināt komplementa vai antivielu mediētu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala gan aktivētas antigēnus prezentējošās šūnas, piemēram, makrofāgi un dendritiskās šūnas, gan citokīni, kas piedalās imūnās reakcijās. IL-12 stimulē dabiskās galējās šūnas un veicina CD4⁺ T šūnu diferenciāciju T helperu 1 (Th1) fēnotipa virzienā, un IL-23 inducē T helperu 17 (Th17) ceļu. Tomēr IL-12 un IL-23 regulācijas patoloģijas ir bijušas saistītas ar imūno reakciju medietām slimībām, piemēram, psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu.

Ustekinumabs, saistoties ar IL-12 un IL-23 kopējo p40 apakšvienību, var klīniski ietekmēt psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu, pārtraucot Th1 un Th17 citokīnu ceļus, kas ir minēto slimību patoģenēzes galvenie faktori.

Pacientiem ar Krona slimību ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru, tajā skaitā C-reaktīvā proteīna (CRP) un fekālā kalprotektīna līmeņa pazemināšanos, kas pēc tam saglabājās uzturošajā fāzē. CRP līmenis tika vērtēts pētījuma pagarinājumā, un uzturošās terapijas laikā novērotais CRP līmeņa samazinājums kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

Pacientiem ar čūlaino kolītu ārstēšana ar ustekinumabu indukcijas fāzē izraisīja iekaisuma marķieru, tostarp CRP un fekālā kalprotektīna, līmeņa pazemināšanos, kas saglabājās uzturošās terapijas fāzē un pētījuma pagarinājumā līdz 200. nedēļai.

Imunizācija

Ilgstošā psoriāzes 2. pētījuma (PHOENIX 2) pagarinājuma fāzē pieaugušiem pacientiem, kas vismaz 3,5 gadus tika ārstēti ar ustekinumabu, antivielu atbildes reakcija uz pneimokoku polisaharīdu un stingumkrampju vakcīnu bija līdzīga tai, kas tika novērota kontroles grupai, ārstējot psoriāzi nesistēmiski. Līdzīgam pieaugušo pacientu īpatsvaram attīstījās aizsargājošs pneimokoku un stingumkrampju antivielu līmenis, un antivielu titri ar ustekinumabu ārstētajiem un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgi.

Klīniskā efektivitāte

Krona slimība

Ustekinumabā drošumu un efektivitāti vērtēja trijos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji līdz izteikti aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] vērtība no ≥ 220 līdz ≤ 450). Klīniskās izstrādes programmu veidoja divi 8 nedēļas ilgi intravenozas indukcijas pētījumi (UNITI-1 un UNITI-2), kuriem sekoja 44 nedēļas ilgs subkutānas uzturošās terapijas pētījums ar randomizētu atcelšanu (IM-UNITI); tas viss veidoja 52 nedēļas ilgu terapiju.

Indukcijas pētījumos piedalījās 1409 pacienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Primārais mērķa kritērijs abos indukcijas pētījumos bija pacientu, kam bija konstatējama klīniska atbildes reakcija, īpatsvars 6. nedēļā (klīnisku atbildes reakciju definēja kā CDAI vērtības samazinājumu par ≥ 100 punktiem). Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bija atļauts vienlaikus lietot perorālus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un antibiotikas, un 75 % pacienti turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm. Abos pētījumos pacientus randomizēja, lai viņi 0. nedēļā vienu reizi intravenozi saņemtu vai nu ieteikto pielāgoto devu, kas bija aptuveni 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu 130 mg ustekinumaba devu vai placebo.

Pacientiem UNITI-1 bija neveiksmīga iepriekšēja anti-TNF α terapija vai arī tās nepanesamība. Aptuveni 48% pacientu bija neveiksmīga 1 iepriekšēja anti-TNF α terapija, un 52% pacientu bija neveiksmīgas 2 vai 3 iepriekšējas anti-TNF α terapijas. Šajā pētījumā 29,1% pacientu bija neatbilstoša sākotnējā atbildes reakcija (primārs atbildes reakcijas iztrūkums), 69,4% pacientu bija atbildes reakcija, taču tā zuda (sekundārs atbildes reakcijas iztrūkums), un 36,4 % pacientu bija anti-TNF α terapijas nepanesamība.

Pacientiem UNITI-2 bija vismaz viena neveiksmīga tradicionālā terapija, tostarp kortikosteroīdi vai imūnmodulatori, un viņi vai nu iepriekš nebija saņēmuši anti-TNF α terapiju (68,6 %), vai arī iepriekš bija saņēmuši anti-TNF α terapiju, bet tā nebija neveiksmīga (31,4%).

Gan UNITI-1, gan UNITI-2 ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā klīniska atbildes reakcija un remisija bija vērojama būtiski lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (3. tabula). Ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā būtiska klīniska atbildes reakcija un remisija bija konstatējama jau 3. nedēļā, un šie rādītāji turpināja uzlaboties līdz 8. nedēļai. Šajos indukcijas pētījumos pielāgotās devas grupā efektivitāte bija augstāka un noturīgāka nekā 130 mg devas grupā, tāpēc intravenozai indukcijai ieteicams izmantot pielāgotu devu.

3. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas un remisijas indukcija UNITI-1 un UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Ieteicamā ustekinumab a deva N = 249	Placebo N = 209	Ieteicamā ustekinumaba deva N = 209
Klīniska remisija, 8. nedēļa	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klīniska atbildes reakcija (100 punktu), 6. nedēļa	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klīniska atbildes reakcija (100 punktu), 8. nedēļa	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70 punktu atbildes reakcija, 3. nedēļa	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70 punktu atbildes reakcija, 6. nedēļa	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klīniska remisija definēta kā CDAI vērtība < 150; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI vērtības samazinājums par vismaz 100 punktiem vai klīniskas remisijas esamība.

70 punktu atbildes reakcija definēta kā CDAI vērtības samazinājums vismaz par 70 punktiem.

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija.

** Neveiksmīga tradicionālā terapija.

^a p < 0,001.

^b p < 0,01.

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) vērtēja 388 pacientus, kam 8. nedēļā pēc indukcijas ar ustekinumabu pētījumā UNITI-1 vai UNITI-2 bija panākta 100 punktu klīniskā atbildes reakcija. Pacientus randomizēja, lai viņi 44 nedēļu garumā saņemtu subkutānu uzturošo terapiju vai nu ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, vai ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām, vai ar placebo (informāciju par ieteicamajām devām uzturošajā terapijā skatīt ustekinumaba šķīduma injekcijām pilnšīrcē ZA 4.2. apakšpunktā).

Klīniska remisija un atbildes reakcija ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupās 44. nedēļā bija saglabājusies būtiski lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Klīniskas atbildes reakcijas un remisijas saglabāšanās pētījumā IM-UNITI (44. nedēļa; 52 nedēļas pēc sākotnējās indukcijas devas saņemšanas)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 128 [†]	90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 129 [†]
Klīniska remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klīniska atbildes reakcija	44%	59% ^b	58% ^b
Klīniska remisija bez kortikosteroīdiem	30%	47% ^a	43% ^c
Klīniska remisija pacientiem:			
kas bija remisijas fāzē uzturošās terapijas sākšanas brīdī	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
kas tika iesaistīti no pētījuma CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
kas nebija saņēmuši anti-TNF α terapiju	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
kas tika iesaistīti no pētījuma CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klīniska remisija definēta kā CDAI vērtība < 150; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI vērtības samazinājums vismaz par 100 punktiem vai klīniskas remisijas esamība.

* Placebo grupu veidoja pacienti, kam bija atbildes reakcija uz ustekinumabu un kas uzturošās terapijas sākuma brīdī bija randomizēti, lai saņemtu placebo.

[†] Pacienti, kam bija 100 punktu klīniskā atbildes reakcija uz ustekinumabu uzturošās terapijas sākuma brīdī.

[‡] Pacienti, kam bijusi neveiksmīga tradicionāla terapija, bet ne anti-TNF α terapija.

[§] Pacienti, kas ir refraktāri pret anti-TNF α terapiju vai kam ir tās nepanesamība.

^a p < 0,01.

^b p < 0,05.

^c Nomināli ticams (p < 0,05).

Pētījumā IM-UNITI 29 no 129 pacientiem nesaglabājās atbildes reakcija uz ustekinumabu, lietojot zāles ik pēc 12 nedēļām, un viņiem tika atļauts pielāgot zāļu lietošanu un saņemt ustekinumabu ik pēc 8 nedēļām. Atbildes reakcijas zudums tika definēts kā CDAI vērtība $\geq$ 220 punkti un vērtības palielināšanās par $\geq$ 100 punktiem no sākotnējās CDAI vērtības. Starp šiem pacientiem klīniska remisija 16 nedēļas pēc zāļu lietošanas pielāgošanas bija sasniegta 41,4% pacientu.

Pacienti, kuriem indukcijas pētījumos UNITI-1 un UNITI-2 8. nedēļā nebija konstatējama klīniska atbildes reakcija uz ustekinumabu (476 pacienti), tika iesaistīti nerandomizētā uzturošās terapijas pētījuma (IM-UNITI) daļā un tajā laikā saņēma subkutānu 90 mg ustekinumaba injekciju. Pēc 8 nedēļām 50,5% pacientu bija sasniegta klīniska atbildes reakcija, un viņi turpināja saņemt uzturošo devu ik pēc 8 nedēļām; starp pacientiem, kuri turpināja saņemt uzturošo devu, lielākajai daļai saglabājās atbildes reakcija (68,1%) un 44. nedēļā bija sasniegta remisija (50,2%); šo pacientu īpatsvars bija līdzīgs kā starp pacientiem, kuriem bija sākotnēja atbildes reakcija uz indukciju ar ustekinumabu.

No 131 pacienta, kam bija atbildes reakcija uz indukciju ar ustekinumabu un kas uzturošās terapijas pētījuma sākumā bija randomizēti placebo grupā, 51 pacientam vēlāk zuda atbildes reakcija, un tika lietota 90 mg ustekinumaba deva subkutāni ik pēc 8 nedēļām. Lielākajai daļai pacientu, kam zuda atbildes reakcija un tika atsākta ustekinumaba lietošana, tas notika 24 nedēļu laikā pēc indukcijas infūzijas. 70,6% no šī 51 pacienta tika sasniegta klīniskā atbildes reakcija, un 39,2% tika sasniegta klīniskā remisija 16 nedēļas pēc pirmās subkutānās ustekinumaba devas saņemšanas.

IM-UNITI pacienti, kuri pabeidza 44 nedēļas ilgo pētījumu, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. No pētījuma pagarinājumā iekļautajiem 567 un ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem klīniska remisija un atbildes reakcija kopumā līdz 252. nedēļai saglabājās gan pacientiem, kuriem bija neveiksmīga pret TNF vērsta ārstēšana, gan tiem, kuriem bija neveiksmīga ārstēšana ar tradicionāliem līdzekļiem.

Šajā pētījuma pagarinājumā, īstenojot līdz 5 gadiem ilgu ārstēšanu pacientiem ar Krona slimību, jaunas bažas par drošumu nekonstatēja.

Endoskopija

Endoskopiski gļotādas stāvoklis tika vērtēts 252 pacientiem ar atbilstošu sākotnēju endoskopiski pierādītu slimības aktivitāti apakšpētījumā. Primārais mērķa kritērijs bija vienkāršotā endoskopiskā slimības smaguma indeksa, kas paredzēts Krona slimībai (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), vērtības izmaiņas kopš sākumstāvokļa; SES-CD ir kombinēts indekss, kura vērtību nosaka atkarībā no čūlu esamības vai lieluma, ar čūlām klātās gļotādas virsmas daļas, citu bojājumu skartās gļotādas virsmas daļas un sašaurinājumu vai striktūru esamības un veida 5 līkumainās un resnās zarnas segmentos. 8. nedēļā pēc vienreizējas intravenozas indukcijas devas SES-CD izmaiņas ustekinumaba grupā ($n = 155$, vidējās izmaiņas = -2,8) bija lielākas nekā placebo grupā ($n = 97$, vidējās izmaiņas = -0,7, $p = 0,012$).

Fistulas atbildes reakcija

Pacientu, kam pētījuma sākumā bija novadošas fistulas, apakšgrupā (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) no pacientiem, kas lietoja ustekinumabu, pēc 44 nedēļām bija konstatējama fistulas atbildes reakcija (ko definēja kā novadošu fistulu skaita samazinājumu par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar skaitu indukcijas pētījuma sākumā), kamēr placebo grupā šādu pacientu skaits bija 5/11 (45,5%).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti novērtēja pēc Iekaisīgo zarnu slimību anketas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*) un saskaņā ar SF-36 anketām. Gan UNITI-1, gan UNITI-2 8. nedēļā pacientiem, kas lietoja ustekinumabu, tika konstatēts statistiski nozīmīgi izteiktāks un klīniski nozīmīgs IBDQ kopējās vērtības un SF-36 mentālās komponentes apkopojuma indeksa vērtības uzlabojums salīdzinājumā ar placebo. Pētījumā IM-UNITI šie uzlabojumi ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem līdz 44. nedēļai kopumā saglabājās labāk nekā placebo grupā. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabojums pagarinājumā kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

Čūlainais kolīts

Ustekinumaba drošumu un efektivitāti vērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji līdz stipri aktīvu čūlaino kolītu (6-12 punkti pēc Meijo skalas; endoskopiskās apakšskalas punktu skaits ≥ 2). Klīniskās izstrādes programma ietvēra vienu intravenozas indukcijas pētījumu (UNIFI-I), kurā terapijas ilgums bija līdz 16 nedēļām, kam sekoja 44 nedēļas ilgs subkutānas ievadīšanas randomizētas atcelšanas balstterapijas pētījums (UNIFI-M), kurā terapijas ilgums bija vismaz 52 nedēļas.

UNIFI-I un UNIFI-M efektivitātes rezultāti bija pamatoti ar endoskopijas rezultātu centralizētu pārskatu.

UNIFI-I pētījumā bija iekļauts 961 pacients. Indukcijas pētījuma primārais mērķa kritērijs bija tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām 8. nedēļā bija klīniska remisija. Pacientus randomizēja, lai 0. nedēļā intravenozi ievadītu ieteicamo, ķermeņa masai atbilstošu devu aptuveni 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu ustekinumaba 130 mg devu vai placebo.

Vienlaicīgi bija atļauts lietot perorālos kortikosteroīdus, imūnmodulatorus un aminosalicilātus, un 90% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm. Iekļautajiem pacientiem bija jābūt bijušai neveiksmīgai tradicionālajai terapijai (ar kortikosteroīdiem vai imūnmodulatoriem) vai vismaz vienu bioloģiskās izcelsmes zāļu (TNF α antagonista un/vai vedolizumaba) lietošanai. 49% pacientu bija neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskās izcelsmes zāļu lietošana (no kuriem 94% iepriekš bioloģiskās izcelsmes zāles nebija lietojuši). 51% pacientu bija neveiksmīga bioloģiskās izcelsmes zāļu lietošana vai bija vērojama to nepanesamība. Aptuveni 50% pacientu bija neveiksmīga vismaz viena iepriekš veikta anti-TNF α terapija (48% šo pacientu bija primārs atbildes reakcijas trūkums) un 17% bija neveiksmīga vismaz viena anti-TNF α terapija un vedolizumaba lietošana.

UNIFI-I pētījumā ustekinumaba grupā pacientu ar klīnisku remisiju 8. nedēļā bija nozīmīgi vairāk nekā placebo grupā (5. tabula). Jau 2. nedēļā, agrākajā plānotajā pētījuma vizītē, un turpmāk katrā vizītē, salīdzinot ar placebo lietojošiem pacientiem, lielākai daļai ar ustekinumabu ārstēto pacientu nebija rektālas asiņošanas vai bija sasniegts normāls vēdera izejas biežums. Nozīmīgas daļējā Meijo vērtējuma un simptomātiskas remisijas atšķirības starp ustekinumabu un placebo novēroja jau 2. nedēļā.

Ķermeņa masai atbilstošās devas (6 mg/kg) grupā atsevišķu mērķa kritēriju ziņā efektivitāte bija lielāka nekā 130 mg devas grupā, tādēļ ieteicamāka ir ķermeņa masai atbilstošās devas lietošana, nevis intravenozas indukcijas devas ievadīšana.

Zāles vairs nav reģistrētas

5. tabula. UNIFI-I pētījuma galveno efektivitātes iznākumu kopsavilkums (8. nedēļa)

	Placebo N = 319	Ustekinumaba ieteicamā deva[£] N = 322
Klīniska remisija*	5%	16% ^a
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga terapija gan ar TNF, gan vedolizumabu	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klīniska atbildes reakcija [§]	31%	62% ^a
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga terapija gan ar TNF, gan vedolizumabu	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Ģlotādas sadzīšana [†]	14%	27% ^a
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomātiska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinēta simptomātiska remisija un ģlotādas sadzīšana [‡]	8%	21% ^b

[£] Ustekinumaba infūzijas deva, izmantojot 1. tabulā norādīto ķermeņa masai pielāgoto dozēšanas shēmu.

* Klīniska remisija ir definēta kā vērtējums pēc Meijo skalas ≤ 2 punkti un neviens atsevišķais apakšvērtējums nav > 1 .

§ Klīniska atbildes reakcija ir definēta kā sākotnējā Meijo vērtējuma samazinājums par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem un sākotnējā vērtējuma pēc rektālās asiņošanas apakšskalas samazinājums par ≥ 1 vai vērtējums 0 vai 1 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas.

¥ TNF α antagonists un/vai vedolizumabs.

† Ģlotādas sadzīšana ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc Meijo endoskopiskās apakšskalas.

‡ Simptomātiska remisija ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc Meijo vēdera izejas biežuma apakšskalas un 0 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas.

‡ Kombinēta simptomātiska remisija un ģlotādas sadzīšana ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc vēdera izejas biežuma apakšskalas, 0 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas un 0 vai 1 pēc endoskopiskās apakšskalas.

^a $p < 0,001$.

^b Nomināli ticams ($p < 0,001$).

^c Nomināli ticams ($p < 0,05$).

UNIFI-M pētījumā vērtēja 523 pacientus, kuri sasniedza klīnisku atbildes reakciju pēc vienreizējas ustekinumaba i.v. ievadīšanas UNIFI-I pētījumā. Pacientus randomizēja subkutānai balstterapijai ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām vai ar placebo 44 nedēļas (informāciju par ieteicamām balstterapijas devām skatīt ustekinumaba šķīduma injekcijām pilnšīrcē ZA 4.2. apakšpunktā).

Klīniska remisija 44. nedēļā abās ustekinumaba grupās bija nozīmīgi lielākai pacientu daļai nekā placebo grupā (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. UNIFI-M galveno efektivitātes rādītāju kopsavilkums (44. nedēļa; 52 nedēļas kopš indukcijas devas lietošanas sākuma)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 176	90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 172
Klīniska remisija**	24%	44% ^a	38% ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga terapija gan ar TNF, gan vedolizumabu	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Klīniskas atbildes reakcijas saglabāšanās līdz 44. nedēļai [§]	45%	71% ^c	68% ^a
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga terapija gan ar TNF, gan vedolizumabu	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Gļotādas sadzīšana [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Klīniskas remisijas saglabāšanās līdz 44. nedēļai [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klīniska remisija bez kortikosteroīdu lietošanas [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Ilgstoša remisija ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Simptomātiska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas sadzīšana [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Pēc atbildes reakcijas pret i.v. ievadītu ustekinumabu.

** Klīniska remisija ir definēta kā vērtējums pēc Meijo skalas ≤ 2 punkti un neviens atsevišķais apakšvērtējums nav > 1.

§ Klīniska atbildes reakcija ir definēta kā sākotnējā Meijo vērtējuma samazinājums par ≥ 30% un ≥ 3 punktiem un sākotnējā vērtējuma pēc rektālās asiņošanas apakšskalas samazinājums par ≥ 1 vai vērtējums 0 vai 1 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas.

¥ TNFα antagonists un/vai vedolizumabs.

† Gļotādas sadzīšana ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc Meijo endoskopiskās apakšskalas.

£ Klīniskas remisijas saglabāšanās līdz 44. nedēļai tika definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju, lietojot balstterapiju, no pētījuma sākuma līdz 44. nedēļai starp pacientiem ar klīnisku remisiju balstterapijas uzsākšanas laikā.

€ Klīniska remisija bez kortikosteroīdu lietošanas ir definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas 44. nedēļā.

l Ilgstoša remisija ir definēta kā daļēja remisija pēc Meijo kritērijiem ≥ 80% vizīšu pirms 44. nedēļas un kā daļēja remisija pēc Meijo kritērijiem pēdējā vizītē (44. nedēļā).

‡ Simptomātiska remisija ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc Meijo vēdera izejas biežuma apakšskalas un 0 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas.

‡ Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas sadzīšana ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc vēdera izejas biežuma apakšskalas, 0 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas un 0 vai 1 pēc endoskopiskās apakšskalas.

^a p < 0,001.

^b p < 0,05.

^c Nomināli ticams (p < 0,001).

^d Nomināli ticams (p < 0,05).

^e Nav statistiski ticami.

Labvēlīgu ustekinumaba ietekmi uz klīnisko atbildes reakciju, gļotādas sadzīšanu un klīnisko remisiju novēroja indukcijas un balstterapijas gadījumā gan pacientiem, kuriem bija neveiksmīga tradicionālā

terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu terapija, gan pacientiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga vismaz viena TNF α antagonista terapija, tai skaitā pacientiem, kuriem primāri nebija atbildes reakcijas uz TNF α antagonista terapiju. Labvēlīgu ietekmi novēroja arī indukcijas terapijas gadījumā pacientiem, kuriem iepriekš bija neveiksmīga vismaz viena TNF α antagonista terapija un vedolizumaba lietošana, taču pacientu skaits šajā apakšgrupā bija pārāk mazs, lai izdarītu noteiktus secinājumus par labvēlīgo ietekmi šajā grupā balstterapijas laikā.

Pacienti ar atbildes reakciju uz ustekinumaba indukcijas terapiju 16. nedēļā

Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem, kuriem UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 8. nedēļā s.c. ievadīja 90 mg ustekinumaba (36% pacientu). No šiem pacientiem 9% pacientu, kuri sākotnēji bija randomizēti ieteicamās indukcijas devas lietošanai, sasniedza klīnisku remisiju, un 58% sasniedza klīnisku atbildes reakciju 16. nedēļā.

Pacientus, kuriem nebija klīniskas atbildes reakcijas uz ustekinumaba indukcijas terapiju UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā, bet bija atbildes reakcija 16. nedēļā (157 pacientus), iekļāva UNIFI-M pētījuma nerandomizētajā daļā, un viņi turpināja saņemt balstdevu ik pēc 8 nedēļām; no šiem pacientiem lielākajai daļai (62%) saglabājās atbildes reakcija un 30% sasniedza remisiju 44. nedēļā.

Pētījuma pagarinājums

Pacienti, kuri līdz 44. nedēļai bija pabeiguši daļību pētījumā UNIFI, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. No 400 pētījuma pagarinājumā iekļautajiem un ar ustekinumabu ik pēc 12 vai 8 nedēļām ārstētajiem pacientiem simptomātiska remisija pacientiem, kuriem bija nesekmīga konvencionālā terapija (bet ne bioloģisko zāļu terapija), un pacientiem, kuriem bija nesekmīga bioloģisko zāļu terapija, ieskaitot tos, kuriem bija nesekmīga anti-TNF un vedolizumaba terapija, kopumā saglabājās līdz 200. nedēļai. Četrus gadus ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem, kuri balstterapijas 200. nedēļā bija novērtēti pēc pilnās Meijo skalas, attiecīgi 74,2 % (69/93) un 68,3 % (41/60) pacientu bija saglabājušās sadzijušās gļotādas un klīniska remisija.

Drošuma analīzē, iekļaujot 457 pacientus (1289,9 personagadi), kuri bija novēroti līdz 220 nedēļām, drošuma profils 44.–220. nedēļā bija līdzīgs tam, kas novērots līdz 44. nedēļai.

Šajā pētījuma pagarinājumā līdz 4 gadiem, ārstējot pacientus ar čūlaino kolītu, jaunas bažas par drošumu netika konstatētas.

Endoskopiskās ainas normalizēšanās

Endoskopiskās ainas normalizēšanās bija definēta kā vērtējums 0 pēc Meijo endoskopiskās apakšskalas un UNIFI-I pētījumā to novēroja jau 8. nedēļā. UNIFI-M pētījuma 44. nedēļā to sasniedza 24% un 29% pacientu, kurus ar ustekinumabu ārstēja attiecīgi ik pēc 12 vai 8 nedēļām, salīdzinot ar 18% pacientu placebo grupā.

Histoloģiska un histoloģiski endoskopiska gļotādas sadzīšana

Histoloģisko sadzīšanu (kas definēta kā neitrofilo leukocītu infiltrācija < 5% kriptu, nav kriptu sabrukšanas pazīmju un nav eroziju, čūlu vai granulācijas audu) vērtēja UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā un UNIFI-M pētījuma 44. nedēļā. 8. nedēļā pēc vienreizējas intravenozi ievadītas indukcijas devas ieteicamās devas grupā histoloģiska sadzīšana (36%) bija panākta nozīmīgi lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (22%). 44. nedēļā novēroja šīs ietekmes saglabāšanos, histoloģisku sadzīšanu ustekinumaba grupās iekļautajiem pacientiem, kuriem šīs zāles lietoja ik pēc 12 nedēļām (54%) un ik pēc 8 nedēļām (59%), novēroja biežāk nekā placebo grupā (33%).

Kombinēto mērķa kritēriju, kas ietver histoloģisku un endoskopisku gļotādas sadzīšanu, kas definēta kā gļotādas sadzīšana un histoloģiska sadzīšana, vērtēja UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā un UNIFI-M pētījuma 44. nedēļā. Pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu ieteicamajā devā, 8. nedēļā ustekinumaba grupā konstatēja nozīmīgu histoloģiskas un endoskopiskas gļotādas sadzīšanas mērķa kritērija uzlabošanos (18%) salīdzinājumā ar placebo grupu (9%). 44. nedēļā novēroja šīs ietekmes saglabāšanos, histoloģiski endoskopisku gļotādas sadzīšanu ustekinumaba grupās iekļautajiem pacientiem, kuriem šīs zāles lietoja ik pēc 12 nedēļām (39%) un ik pēc 8 nedēļām (46%), novēroja biežāk nekā placebo grupā (24%).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes vērtēšanai izmantoja Iekaisīgu zarnu slimību anketu (IBDQ; *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), SF-36 un EuroQoL-5D (EQ-5D) anketas.

UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, salīdzinājumā ar placebo konstatēja nozīmīgi lielāku un klīniski būtisku IBDQ kopējā vērtējuma, EQ-5D un EQ-5D VAS, SF-36 garīgās komponentes kopējā vērtējuma un SF-36 fiziskās komponentes kopējā vērtējuma uzlabošanos. UNIFI-M pētījumā ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem šī uzlabošanās saglabājās līdz 44. nedēļai. Pēc anketas IBDQ un SF-36 noteiktā ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās pagarinājuma periodā kopumā saglabājās līdz 200. nedēļai.

Pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, salīdzinājumā ar tiem, kuri saņēma placebo, nozīmīgi uzlabojās darba produktivitāte, vērtējot pēc izteiktākas vispārējo darba un aktivitāšu traucējumu samazināšanās atbilstoši WPAI-GH anketas datiem.

Hospitalizācija un ar čūlaino kolītu saistītas operācijas

Līdz UNIFI-I pētījuma 8. nedēļai ustekinumaba ieteicamās devas grupā pētāmo personu, kuras hospitalizētas saistībā ar čūlaino kolītu, īpatsvars (1,6%, 5/322) bija nozīmīgi mazāks nekā placebo grupā (4,4%, 14/319), un ar čūlaino kolītu saistīta operācija nebija veikta nevienai pētāmajai personai, kura saņēma ustekinumabu ieteicamā indukcijas devā, salīdzinot ar 0,6% (2/319) pētāmo personu placebo grupā.

Līdz UNIFI-M pētījuma 44. nedēļai pētāmajām personām kombinētajā ustekinumaba grupā novēroja nozīmīgi mazāku ar čūlaino kolītu saistītu hospitalizācijas gadījumu skaitu (2,0%, 7/348) nekā placebo grupā iekļautajām pētāmajām personām (5,7%, 10/175). Līdz 44. nedēļai ar čūlaino kolītu saistīta operācija ustekinumaba grupā tika veikta skaitliski mazāk pētāmo personu (0,6%, 2/348) nekā placebo grupā (1,7%, 3/175).

Imunogenitāte

Ustekinumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret ustekinumabu, un lielākā daļa no tām ir neitralizējošas. Antivielu veidošanās pret ustekinumabu saistīta ar pastiprinātu ustekinumaba klīrensu pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu. Efektivitātes samazināšanās netika novērota. Nav acīmredzamas saistības starp antivielu pret ustekinumabu rašanos un reakcijām injekcijas vietā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt ustekinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās Krona slimības un čūlainā kolīta indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc ieteiktās intravenozās indukcijas devas lietošanas maksimālās ustekinumaba koncentrācijas serumā, ko novēroja vienu stundu pēc infūzijas, mediāna bija 126,1 µg/ml pacientiem ar Krona slimību un 127,0 µg/ml pacientiem ar čūlaino kolītu.

Izkliede

Mediānais izklijes tilpums terminālās fāzes laikā (V_z) pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 57 līdz 83 ml/kg.

Biotransformācija

Precīzs ustekinumaba metabolisma ceļš nav zināms.

Eliminācija

Mediānais sistēmiskais klīrenss (CL) pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 1,99 līdz 2,34 ml/dienā/kg. Mediānais ustekinumaba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$)

pacienti ar čūlaino kolītu, Krona slimību, psoriāzi un/vai psoriātisku artrītu bija aptuveni 3 nedēļas, un visos psoriāzes un psoriātiskā artrīta pētījumos bija robežās no 15 līdz 32 dienām.

Devas linearitāte

Pēc vienas intravenozas ievadīšanas devā no 0,09 mg/kg līdz 4,5 mg/kg ustekinumaba sistēmiskā iedarbība (C_{max} un AUC) palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Īpašas pacientu grupas

Farmakokinētikas dati par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Gados vecāku vai pediatriko pacientu grupās specifiski pētījumi, lietojot intravenozi ievadāmu ustekinumabu, nav veikti.

Pacienti ar Krona slimību un čūlaino kolītu ustekinumaba klīrensa atšķirības ietekmēja ķermeņa masa, albumīnu līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, lai gan ķermeņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmēja izkļedes tilpumu. Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja arī C reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti vai citi). Šo mainīgo ietekme bija $\pm 20\%$ robežās no atbilstošā FK parametra raksturīgās vai atsaucēs vērtības, tādējādi šo mainīgo dēļ deva nav jāpielāgo. Imūnmodulatoru vienlaicīgai lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz ustekinumaba sadalījumu.

CYP450 enzīmu regulēšana

IL-12 vai IL-23 ietekme uz CYP450 enzīmu regulēšanu tika vērtēta pētījumā *in vitro*, izmantojot cilvēka hepatocītus, un tika noskaidrots, ka IL-12 un/vai IL-23 10 ng/ml koncentrācijā neietekmē cilvēka CYP450 enzīmu (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4; skatīt 4.5. apakšpunktu) aktivitāti.

Atklāts 1. fāzes zāļu mijiedarbības pētījums CNTO1275CRD1003 veikts, lai novērtētu ustekinumaba ietekmi uz citohroma P450 enzīmu aktivitāti pēc indukcijas un uzturošu devu lietošanas pacientiem ar aktīvu Krona slimību ($n = 18$). Lietojot vienlaicīgi ar ustekinumabu apstiprinātās ieteicamās devās pacientiem ar Krona slimību nenovēroja klīniski nozīmīgas kofeīna (CYP1A2 substrāts), varfarīna (CYP2C9 substrāts), omeprazola (CYP2C19 substrāts), deksmetorfāna (CYP2D6 substrāts) vai midazolāma (CYP3A4 substrāts) iedarbības izmaiņas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti neliecina par īpašu risku (piemēram, orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *cynomolgus* mērkāņiem netika novērota ne nevēlama ietekme uz tēviņu auglības rādītājiem, ne iedzimti defekti vai toksiska ietekme uz attīstību. Izmantojot pielīdzināmu antivielu pret IL-12/23, pelēm netika novērota nevēlama ietekme uz mātišu auglības rādītājiem.

Dzīvnieku pētījumos devu līmeņi bija aptuveni 45 reizes lielāki nekā lielākā līdzvērtīgā pacientiem ar psoriāzi paredzētā ievadāmā deva, un mērkāņiem tā radīja maksimālo koncentrāciju serumā, kas bija vairāk nekā 100 reizes augstāka nekā cilvēkiem novērotā.

Kancerogenitātes pētījumi ar ustekinumabu nav veikti, jo trūkst atbilstošu antivielas modeļu bez krusteniskas reaktivitātes pret grauzēju IL-12/23 p40.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Metionīns
Dinātrija edetāts

Saharoze
Polisorbāts 80 (E 433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Eksunbi drīkst atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Kā alternatīvu drīkst izmantot 0,45% nātrija hlorīda (fizioloģisko) šķīdumu injekcijām 250 ml infūziju maisā. Eksunbi nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm caur vienu intravenozo līniju.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms atšķaidīšanas

18 mēneši.
Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas

Pierādīts, ka lietošanai sagatavotas zāles ir ķīmiski un fizikāli stabilas līdz 72 stundām 30°C temperatūrā. Ja nepieciešams, atšķaidītu infūzijas šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā līdz 1 mēnesim un istabas temperatūrā līdz 30°C vēl 72 stundas, ieskaitot infūzijas laiku, pēc izņemšanas no ledusskapja.

No mikrobioloģijas viedokļa infūzijas šķīdums jāievada nekavējoties. Ja zāles nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabāšanas laiks parasti nav ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Informāciju par uzglabāšanas apstākļiem pēc atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

26 ml šķīduma I klases stikla flakonā (30 ml), kas noslēgts ar hlorobutilgumijas aizbāzni. Eksunbi pieejams iepakojumā pa 1 flakonam.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumu Eksunbi flakonā nedrīkst sakratīt. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai kļuvis duļķains, vai arī, ja tajā ir svešas daļiņas.

Atšķaidīšana

Eksunbi koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida un jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Eksunbi flakonu skaitu atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu). Katrā 26 ml Eksunbi flakonā ir 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Eksunbi flakonus.
2. Paņemiet no 250 ml infūziju maisa un izlejiet tādu tilpumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma, kas atbilst pievienojamam Eksunbi tilpumam. (Uz katru nepieciešamo Eksunbi

flakonu izlejiet 26 ml nātrija hlorīda: uz 2 flakoniem — izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem — izlejiet 78 ml, 4 flakoniem — 104 ml). Kā alternatīvu drīkst izmantot 0,45% nātrija hlorīda (fizioloģisko) šķīdumu injekcijām 250 ml infūziju maisā.

3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Eksunbi un pievienojiet to 250 ml infūziju maisa saturam. Galīgajam tilpumam infūziju maisā jābūt 250 ml. Uzmanīgi sajauciet.
4. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet pēc atšķaidīšanas iegūto šķīdumu. Ja redzamas opalescējošas daļiņas, šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir svešas daļiņas, nelietojiet to.
5. Atšķaidītais šķīdums jāievada vismaz vienas stundas garumā. Pēc koncentrāta atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz ne vēlāk kā pēc 72 stundām istabas temperatūrā līdz 30°C. Ja nepieciešams, atšķaidītu infūzijas šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā līdz 1 mēnesim un istabas temperatūrā līdz 30°C vēl 72 stundas, ieskaitot infūzijas laiku, pēc izņemšanas no ledusskapja.
6. Izmantojiet tikai infūziju komplektu ar iekšēju sterilu apirogēnu filtru, kam ir zema spēja saistīt proteīnus (poru izmērs 0,2 mikrometri).
7. Flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotās zāles jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1858/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: GGGG. gada DD. mēnesis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eksunbi 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Eksunbi 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Eksunbi 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā pilnšļircē ir 0,5 ml, kas satur 45 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Eksunbi 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā pilnšļircē ir 1 ml, kas satur 90 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1κ monoklonālā antivielā pret interleikīnu (IL)-12/23, kas iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu šūnu līnijas, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Eksunbi 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šķīdums injekcijām.

Eksunbi 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens, formulas skābuma līmenis pH ir $6,0 \pm 0,3$ un šķīduma osmolaritāte ir 320 ± 32 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēkļveida psoriāze

Eksunbi lietošana indicēta vidēji smagas līdz smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz cita veida sistēmisku terapiju, tai skaitā ciklosporīnu, metotreksātu (MTX) vai PUVA (psoralēns un A tipa UV stari), vai kuriem šāda terapija ir kontrindicēta, vai ir tās nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Eksunbi lietošana indicēta vidēji smagas līdz smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem cita veida sistēmiska terapija vai fototerapija nav bijusi pietiekami efektīva vai ir tās nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts (PsA)

Eksunbi monoterapijas veidā vai kombinācijā ar MTX ir indicēta aktīva psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz agrāku ārstēšanu ar

nebioloģiskajiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem jeb DMARD (*non-biological disease-modifying anti-rheumatic drug*) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība

Eksunbi indicētas vidēji līdz stipri aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai TNF α antagonista terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama vai ir medicīniski kontrindicēta.

Čūlainais kolīts

Eksunbi indicētas vidēji līdz stipri aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai bioloģisko zāļu terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama vai ir medicīniski kontrindicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Eksunbi drīkst lietot tikai slimību, kuru gadījumā indicēta Eksunbi lietošana, diagnozes noteikšanā un terapijā pieredzējušu ārstu vadībā un uzraudzībā.

Zāles Eksunbi ir pieejamas 45 mg un 90 mg devās zemādas injekciju pilnšļircē, tādēļ tās nevar ievadīt pediatrijas pacientiem (svars < 60 kg), kuru deva ir mazāka nekā 45 mg. Par 45 mg mazāku devu ievadīšanai jāizmanto citi ustekinumaba produkti.

Devas

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā Eksunbi deva ir 45 mg sākumdeva subkutāni, kam pēc 4 nedēļām un turpmāk ik pēc 12 nedēļām seko 45 mg deva.

Pacientiem, kuriem līdz 28. terapijas nedēļai nav radusies atbildes reakcija uz ārstēšanu, jāapsver terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Pacienti ar ķermeņa masu > 100 kg

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > 100 kg, subkutāni ievada 90 mg sākumdevu, kam pēc 4 nedēļām un turpmāk ik pēc 12 nedēļām seko 90 mg deva. Pierādīts, ka šiem pacientiem efektīva ir arī 45 mg deva. Taču 90 mg deva bija efektīvāka (skatīt 5.1. apakšpunktu, 4. tabulu).

Psoriātisks artrīts (PsA)

Ieteicamā Eksunbi deva ir 45 mg sākumdeva subkutāni, kam pēc četrām nedēļām un turpmāk ik pēc 12 nedēļām seko 45 mg deva. Alternatīvi, pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > 100 kg, var lietot 90 mg devas.

Pacientiem, kuriem līdz 28. terapijas nedēļai nav radusies atbildes reakcija uz ārstēšanu, jāapsver terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Ustekinumabs šajās pacientu grupās nav pētīts. Ieteikumus par devu sniegt nevar.

Pediātriskā populācija

Ustekinumaba drošums un efektivitāte, lietojot ar psoriāzi slimojošiem bērniem vecumā līdz 6 gadiem vai ar psoriātisko artrītu slimojošiem bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Perēkļveida psoriāze bērniem (6 gadus veciem un vecākiem)

Ieteicamā Eksunbi deva pediātriskajai populācijai ar ķermeņa masu, kas ir lielāka par 60 kg parādīta

tālāk (1. tabulā). Eksunbi jāievada 0. un 4. nedēļā, pēc tam reizi 12 nedēļās.

1. tabula. Ieteicamā ustekinumaba deva psoriāzes ārstēšanai bērniem

Ķermeņa masa devas ievadīšanas brīdī	Ieteicamā deva
$\geq 60\text{--}\leq 100\text{ kg}^*$	45 mg
$> 100\text{ kg}$	90 mg

* Eksunbi nevar izmantot pacientiem, kam nepieciešama deva, kas ir mazāka par 45 mg pilnas devas. Ja nepieciešama cita deva, jāizmanto cits ustekinumaba produkts, kas piedāvā šādu iespēju.

Nav Eksunbi devas veids, kas atļautu dozēt atkarībā no ķermeņa masas bērniem, kuru svars ir mazāks par 60 kg.

Pacientiem, kas sver mazāk par 60 kg, precīzi jānosaka deva, pamatojoties uz mg/kg attiecību un izmantojot citu ustekinumaba produktu – 45 mg šķīdumu injekcijām –, kas pildīts flakonā, kas nodrošina iespēju noteikt devu, pamatojoties uz svaru. Fiksētas devas Eksunbi pilnšļirces devu drīkst ievadīt tikai tiem pacientiem, kas sver 60 kg vai vairāk.

Pacientiem, kuriem pēc 28 ārstēšanas nedēļām nav novērota atbildes reakcija, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Krona slimība un čūlainais kolīts

Ārstēšanas shēmā pirmo Eksunbi devu ievada intravenozi. Informāciju par intravenozi ievadāmajām devām skatīt Eksunbi 130 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Pirmā subkutānā 90 mg Eksunbi deva jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas ievadīšanas. Pēc tam ieteicama ievadīšana ik pēc 12 nedēļām.

Pacienti, kuriem nav atbilstošas atbildes reakcijas 8 nedēļas pēc pirmās subkutānās devas, šai laikā var saņemt otro subkutāno devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem zūd atbildes reakcija, lietojot devu ik pēc 12 nedēļām, var gūt labumu no zāļu lietošanas biežuma palielināšanas līdz lietošanai ik pēc 8 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu, 5.2. apakšpunktu).

Turpmāk atbilstoši klīniskajam novērtējumam pacientiem var ievadīt devu ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja 16 nedēļas pēc i.v. indukcijas devas ievadīšanas vai 16 nedēļas pēc pāriešanas uz 8 nedēļu balstdevu nav novērojams ieguvums no terapijas, jāapsver iespēja to izbeigt.

Eksunbi terapijas laikā var turpināt lietot imūnmodulatorus un/vai kortikosteroīdus. Pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar Eksunbi, kortikosteroīdu lietošanu var samazināt vai pārtraukt saskaņā ar aprūpes standartu.

Krona slimības vai čūlainā kolīta gadījumā, ja terapija pārtraukta, to ir droši un efektīvi atsākt, lietojot zāles subkutāni ik pēc 8 nedēļām.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Ustekinumabalietošana šajās pacientu populācijās nav pētīta. Ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Pediātriskā populācija

Ustekinumaba drošums un efektivitāte Krona slimības vai čūlainā kolīta ārstēšanā bērniem vecumā

līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Eksunbi 45 mg un 90 mg pilnšļircēs ir paredzēts ievadīt tikai zemādas injekcijas veidā. Ja tas iespējams, jāizvairās injicēt ādas apvidos ar psoriāzi.

Pēc atbilstošas apmācības par subkutānas injicēšanas metodi pacients vai aprūpētājs var injicēt Eksunbi, ja ārsts nosaka, ka tas ir piemēroti. Tomēr ārstam jānodrošina pienācīga pacientu novērošana. Pacients vai aprūpētājs jāinformē, ka jāievada parakstītais Eksunbi daudzums atbilstoši informācijai, kas sniegta zāļu lietošanas instrukcijā pacientam. Pilnīgi norādījumi par ievadīšanu sniegti lietošanas instrukcijā.

Sīkākus norādījumus par sagatavošanu un īpašu piesardzību, rīkojoties ar zālēm, skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Klīniski nozīmīga aktīva infekcija (piemēram, aktīva tuberkuloze, skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku vai reaktivizēt latentas infekcijas.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā par psoriāzes slimniekiem nopietnas baktēriju, sēnīšu un vīrusu infekcijas radās pacientiem, kuriem ievadīts ustekinumabs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Zināts, ka ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem ir bijušas oportūnistiskas infekcijas, arī tuberkulozes aktivitātes atjaunošanās, citas oportūnistiskas bakteriālas infekcijas (arī netipiskas mikobaktēriju infekcijas, listēriju izraisīts meningīts, legionellu izraisīta pneimonija un nokardioze), oportūnistiskas sēnīšu infekcijas, oportūnistiskas vīrusu infekcijas (arī 2. tipa *herpes simplex* izraisīts encefalīts) un parazītu infekcijas (arī acu toksoplazmoze).

Apsverot ustekinumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pirms ustekinumaba terapijas uzsākšanas jāvērtē, vai pacientam nav tuberkuloze. Ustekinumabu nedrīkst ievadīt pacientam ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms ustekinumaba ievadīšanas jāskaidrina latentas tuberkulozes infekcijas ārstēšana. Prettuberkulozes terapija pirms ustekinumaba lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir latentā vai aktīvā tuberkuloze un kuriem nav iespējams pierādīt adekvātu terapijas kursu. Pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, terapijas laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē aktīvas tuberkulozes izpausmes un simptomi.

Pacienti jāinformē, ka jāmeklē medicīniska palīdzība, ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par infekciju. Ja rodas nopietna infekcija, pacients rūpīgi jākontrolē, un ustekinumabu nedrīkst ievadīt, līdz infekcija nav izzudusi.

Ļaundabīgi audzēji

Imūnsupresīvie līdzekļi, piemēram, ustekinumabs, var paaugstināt ļaundabīgu audzēju risku. Dažiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā psoriāzes pacientiem

lietoja ustekinumabu, radās ādas un neādas ļaundabīgie audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ļaundabīgo audzēju risks var būt lielāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības gaitā ir ārstēti ar citām bioloģiskajām zālēm.

Pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai kuros turpināta terapija pacientiem ar ļaundabīgu audzēju, kas radies ustekinumaba lietošanas laikā, nav veikti. Tādēļ, apsverot ustekinumaba lietošanu šādiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Visi pacienti, īpaši pēc 60 gadu vecuma un pacienti, kuriem anamnēzē ir ilgstoša ārstēšana ar imūnsupresantiem vai PUVA, jākontrolē attiecībā uz ādas vēzi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskās reakcijas

Pēcregistrācijas uzraudzībā ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, dažos gadījumos vairākas dienas pēc ārstēšanas. Radusies anafilakse un angioedēma. Ja rodas anafilaktiska vai cita veida nopietna paaugstinātas jutības reakcija, jāsāk atbilstoša terapija un jāpārtrauc ustekinumaba ievadīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Respiratorās reakcijas

Ustekinumaba pēcregistrācijas lietošanas laikā ziņots par alergiska alveolīta, eozinofiliskas pneimonijas un neinfekciozas organizējošas pneimonijas gadījumiem. Klīniskās izpausmes ietvēra klepu, elpas trūkumu un intersticiālus infiltrātus pēc vienas līdz trīs devu saņemšanas. Nopietni iznākumi ietvēra elpošanas mazspēju un ilgāku hospitalizāciju. Par uzlabojumiem ziņoja pēc ustekinumaba lietošanas pārtraukšanas un dažos gadījumos arī pēc kortikosteroīdu ievadīšanas. Ja infekcija ir izslēgta un diagnoze ir apstiprināta, ustekinumaba lietošana jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulāri notikumi

Pēcregistrācijas novērojuma pētījumā ustekinumaba iedarbībai pakļautajiem psoriāzes pacientiem ir novēroti kardiovaskulāri notikumi, kas ietver miokarda infarktu un cerebrovaskulāru traucējumu gadījumus. Ustekinumaba terapijas laikā regulāri jāvērtē kardiovaskulāras slimības riska faktori.

Vakcinācija

Tiek ieteikts, ka vienlaikus ar ustekinumabu nedrīkst ievadīt dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (piemēram, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)). Specifiski pētījumi, kuros piedalītos pacienti, kuriem nesen ievadīta dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīna, nav veikti. Dati par dzīvu vakcīnu sekundāru infekcijas transmisiju pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, nav pieejami. Pirms vakcinēšanas ar dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnu terapija ar ustekinumabu jāpārtrauc vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās devas, un to var atsākt ne ātrāk kā 2 nedēļas pēc vakcinēšanas. Papildu informāciju un norādes par imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu pēc vakcinēšanas zāļu ordinētāji var meklēt konkrētu vakcīnu zāļu aprakstā.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama 12 mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdaiņim ir nepārprotams klīnisks ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

Pacientiem, kuri lieto ustekinumabu, drīkst vienlaikus ievadīt inaktivētu vai nedzīvu vakcīnu.

Ilgstoša ārstēšana ar ustekinumabu nenomāc humorālo atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vai stingumkrampju vakcīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga imūnsupresīva terapija

Psoriāzes pētījumos nav vērtēts ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, tai skaitā bioloģiskajām zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona

slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Piesardzība jāievēro, apsverot citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu vienlaikus ar ustekinumabu vai pārejot no terapijas ar citām imūnsupresīvām bioloģiskajām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnterapija

Ustekinumaba lietošana nav novērtēta pacientiem, kuriem veikta alerģijas imūnterapija. Nav zināms, vai ustekinumabs var ietekmēt alerģijas imūnterapiju.

Smagas ādas reakcijas

Pēc ustekinumaba lietošanas pacientiem ar psoriāzi ziņots par eksfoliatīvā dermatīta rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Slimības dabiskās norises gaitā pacientiem ar perēkļveida psoriāzi var rasties psoriātiskā eritrodermija, un tās klīniskie simptomi var neatšķirties no eksfoliatīvā dermatīta simptomiem. Pacientu ar psoriāzi novērošanas laikā ārstiem ir jāseko, vai nerodas psoriātiskās eritrodermijas vai eksfoliatīvā dermatīta simptomi. Ja šādi simptomi rodas, jāpārtrauc terapija. Ja rodas aizdomas par reakciju uz zālēm, ustekinumaba lietošana jāpārtrauc.

Vilkēdei līdzīgas patoloģijas

Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem ir bijušas vilkēdei līdzīgas patoloģijas, arī ādas sarkanā vilkēde un vilkēdei līdzīgs sindroms. Ja rodas bojājumi, īpaši saules staru iedarbībai pakļautajās ādas vietās, vai ja tie ir kopā ar locītavu sāpēm, pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja ir apstiprināta vilkēdei līdzīgas patoloģijas diagnoze, jāpārtrauc ustekinumaba lietošana un jāuzsāk piemērota ārstēšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kas saņēma ustekinumabu, klīniskajos pētījumos apstiprināto indikāciju gadījumā netika novērotas vispārējas efektivitātes vai drošuma atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tomēr 65 gadus vecu un vecāku pacientu skaits nav pietiekams, lai noteiktu, vai šo pacientu atbildes reakcija atšķiras no tās, kas novērota jaunākiem pacientiem. Tā kā gados vecāku cilvēku populācijā kopumā ir lielāka infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība.

Polisorbāts 80

Ustekinumabs satur 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) vai 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbāta 80 (E433) katrā devā, kas ir līdzvērtīgi koncentrācijai 0,04 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaikus ar ustekinumabu nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama 12 mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdaiņim ir nepārprotams klīnisks ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzē pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaikus biežāk parakstīto zāļu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicilskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaikus lietotajām zālēm nebija. Šīs analīzes pamatā bija vismaz 100 pacientu (> 5% pētītās pacientu grupas), kas vienlaikus tika ārstēti ar šīm zālēm vismaz 90% pētījuma laika. Vienlaicīga MTX, NPL, 6-merkaptopurīna, azatiopīna un perorālo kortikosteroīdu lietošana pacientiem ar psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu, kā arī agrāka anti-TNF α līdzekļu lietošana pacientiem ar psoriātisku artrītu vai Krona slimību un agrāka bioloģiskas izcelsmes zāļu (t.i., anti-TNF α līdzekļu un/vai vedolizumaba) lietošana pacientiem ar čūlaino kolītu neietekmēja ustekinumaba farmakokinētiku.

In vitro pētījuma un 1. fāzes pētījuma rezultāti pētāmām personām ar aktīvu Krona slimību neliecina par devas pielāgošanas nepieciešamību pacientiem, kas vienlaikus saņem CYP450 substrātus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Psoriāzes pētījumos nav vērtēts ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, tai skaitā bioloģiskas izcelsmes zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc ārstēšanas jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Pēc ustekinumaba piedarbības prospektīvi apkopotu datu par ne pārāk lielu skaitu grūtniecību, kuru iznākums ir zināms (tostarp 450 grūtniecībām, kuras šo zāļu iedarbībai bijušas pakļautas pirmajā trimestrī), neliecina par to, ka jaundzimušajam varētu palielināties nozīmīgu iedzimtu anomāliju risks.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tomēr līdzšinējā klīniskā pieredze ir ierobežota. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no ustekinumaba lietošanas grūtniecības laikā.

Ustekinumabs šķērso placentu un ir noteikts tādā zīdaiņu serumā, kuru mātes grūtniecības laikā ir ārstētas ar ustekinumabu. Klīniskā ietekme nav zināma, tomēr zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, pēc piedzimšanas var būt lielāks infekcijas risks.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama 12 mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdaiņim ir nepārprotams klīnisks ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

Barošana ar krūti

Ierobežots datu apjoms publicētā literatūrā liecina, ka ustekinumabs nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai pēc iekšķīgas lietošanas ustekinumabs uzsūcas sistēmiskā asinsritē. Tā kā zīdaiņiem ustekinumabs var izraisīt blakusparādības, lēmums, pārtraukt barošanu ar krūti ārstēšanas laikā un līdz 15 nedēļām pēc ārstēšanas vai pārtraukt terapiju ar ustekinumabu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no ustekinumaba terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ustekinumaba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav vērtēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ustekinumabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu pieaugušajiem

kontrolētajos periodos ar ustekinumaba lietošanu saistītās visbiežākās blakusparādības (> 5% pacientu) bija nazofaringīts un galvassāpes. Vairumā gadījumu šīs blakusparādības tika uzskatītas par vieglām, un to dēļ nebija jāpārtrauc pētījuma zāļu lietošana. Visnopietnākās blakusparādības, par kurām ziņots ustekinumaba lietošanas laikā, ir paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopumā drošuma profils pacientiem ar psoriāzi, pacientiem ar psoriātisku artrītu, pacientiem ar Krona slimību un pacientiem ar čūlaino kolītu bija līdzīgs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk aprakstītie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem 14. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6710 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 826 pacienti, kuriem bija čūlainais kolīts). Tas ietver ustekinumaba iedarbību klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu vismaz sešus mēnešus (4577 pacienti) vai vismaz vienu gadu (3648 pacienti). 2194 pacienti ar psoriāzi, Krona slimību vai čūlaino kolītu bija pakļauti zāļu iedarbībai vismaz četrus gadus, un 1148 pacienti ar psoriāzi vai Krona slimību bija pakļauti zāļu iedarbībai vismaz piecus gadus.

2. tabulā saraksta veidā apkopotas pieaugušajiem veiktajos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos ziņotās blakusparādības, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums: blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži: augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, sinusīts Retāk: celulīts, zobu infekcijas, jostas roze, dziļo elpceļu infekcijas, vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, vulvovaginālas sēnīšu infekcijas
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (arī izsitumi un nātrene) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilakse un angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: sāpes rīkles galā un balsenē Retāk: aizlikts deguns Reti: alerģisks alveolīts, eozinofiliska pneimonija Ļoti reti: organizējoša pneimonija*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze Retāk: pustuloza psoriāze, ādas eksfoliācija, akne Reti: eksfoliatīvais dermatīts, hipersensitīvs vaskulīts Ļoti reti: bullozais pemfigoīds, ādas sarkanā vilkēde
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: muguras sāpes, mialģija, artralģija Ļoti reti: vilkēdei līdzīgs sindroms

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: nespēks, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Retāk: reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana, hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija
---	---

* Skatīt 4.4. apakšpunktu "Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Placebo kontrolētajos pētījumos, kuros piedalījās psoriāzes, psoriātiska artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta pacienti, infekcijas vai nopietnas infekcijas rādītāji ustekinumaba terapijas un placebo grupas pacientiem bija līdzīgi. Šo klīnisko pētījumu ar placebo kontrolētajā posmā ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem infekcijas rādītājs bija 1,36 gadījumi uz novērošanas pacientgadu, bet ar placebo ārstētiem pacientiem – 1,34 gadījumi uz pacientgadu. Nopietnu infekciju rādītājs ar ustekinumabu ārstētu pacientu grupā bija 0,03 gadījumi uz novērošanas pacientgadu (30 nopietnas infekcijas 930 novērošanas pacientgados) un ar placebo ārstētiem pacientiem – 0,03 (15 nopietnas infekcijas 434 novērošanas pacientgados) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 15 227 pacientgadu ilga ustekinumaba iedarbība 6710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi (1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju un nopietnu infekciju rādītājs bija attiecīgi 0,85 un 0,02 gadījumi novērošanas pacientgadā (289 nopietnas infekcijas 15 227 novērošanas pacientgados); nopietnās infekcijas bija pneimonija, anāls abscess, celulīts, divertikulīts, gastroenterīts un vīrusu infekcijas.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar latentu tuberkulozi, kas vienlaikus tika ārstēti ar izoniazīdu, tuberkuloze neradās.

Ļaundabīgi audzēji

Placebo kontrolētajos psoriāzes, psoriātiska artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos ļaundabīgu audzēju sastopamība, izņemot nemelanomas ādas vēzi, ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,11 gadījumi uz 100 novērošanas pacientgadiem (1 pacientam 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,23 ar placebo ārstēto pacientu grupā (1 pacientam 434 novērošanas pacientgados). Nemelanomas ādas vēža sastopamība ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,43 gadījumi uz 100 novērošanas pacientgadiem (4 pacientiem 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,46 ar placebo ārstēto pacientu grupā (2 pacientiem 433 novērošanas pacientgados).

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 15 205 pacientgadu ilga ustekinumaba iedarbība uz 6710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi (1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos). Ļaundabīgi audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 15 205 pacientgadu ilgas novērošanas laikā tika aprakstīti 76 pacientiem (pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, sastopamība bija 0,50 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šī ļaundabīgo audzēju sastopamība pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīga sastopamībai, kas paredzams kopējā populācijā (standartizētais incidences koeficients bija 0,94 [95% ticamības intervālā 0,73–1,18], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, melanoma, kolorektālais vēzis un krūts vēzis. Pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža sastopamība bija 0,46 gadījumi 100 pacientgadu ilgas novērošanas laikā (69 pacientiem 15 165 pacientgadu ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama kopējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ustekinumaba klīniskajos pētījumos (to kontrolētajos periodos) par lietošanu psoriāzes un psoriātiskā artrīta ārstēšanai gan izsitumi, gan nātrene tika novērota < 1% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti no 6 gadu vecuma, kuri slimo ar perēkļveida psoriāzi

Ustekinumaba lietošanas drošums pētīts divos 3. fāzes pētījumos pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi. Pirmajā pētījumā bija iekļauti 110 pacienti no 12 līdz 17 gadu vecumam, kurus ārstēja līdz 60 nedēļām ilgi, bet otrajā pētījumā bija iekļauti 44 pacienti no 6 līdz 11 gadu vecumam, kurus ārstēja līdz 56 nedēļām ilgi. Kopumā abos šajos pētījumos ar drošuma datiem par periodu līdz 1 gadam ziņotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekš veiktos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos intravenozi ievadītas atsevišķas devas līdz 6 mg/kg neradīja devu ierobežojošu toksicitāti. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt jebkādu nevēlamu blakusparādību izpausmju vai simptomu rašanos pacientam un nekavējoties sākt atbilstošu simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori. ATĶ kods: L04AC05.

Eksunbi ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1κ monoklonālā antivielā, kas specifiski saistās pie cilvēka citokīnu interleikīnu (IL)-12 un IL-23 kopīgās p40 proteīna subvienības. Ustekinumabs inhibē cilvēka IL-12 un IL-23 bioloģisko aktivitāti, novēršot p40 piesaistīšanos pie IL-12Rβ1 receptora proteīna, kas ir ekspresēts uz imūnās sistēmas šūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau piesaistījušies pie IL-12Rβ1 šūnas virsmas receptoriem. Tādēļ maz ticams, ka ustekinumabs varētu veicināt komplementa vai antivielu mediētu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala gan aktivētas antigēnus prezentējošās šūnas, piemēram, makrofāgi un dendrītiskās šūnas, gan citokīni, kas piedalās imūnajās reakcijās. IL-12 stimulē dabiskās galējās šūnas un veicina CD4⁺ T šūnu diferenciāciju T helperu 1 (Th1) fenotipa virzienā, un IL-23 inducē T helperu 17 (Th17) ceļu. Tomēr IL-12 un IL-23 regulācijas patoloģijas ir bijušas saistītas ar imūno reakciju mediētām slimībām, piemēram, psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu.

Ustekinumabs, saistoties ar IL-12 un IL-23 kopējo p40 apakšvienību, var klīniski ietekmēt psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu, pārtraucot Th1 un Th17 citokīnu ceļus, kas ir minēto slimību patoģenēzes galvenie faktori.

Pacientiem ar Krona slimību ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru, tajā skaitā C-reaktīvā proteīna (CRP) un fekālā kalprotektīna, līmeņa pazemināšanos, kas pēc tam saglabājās uzturošajā fāzē. CRP līmenis tika vērtēts pētījuma pagarinājumā, un uzturošās terapijas laikā novērotais CRP līmeņa samazinājums kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

Pacientiem ar čūlaino kolītu ārstēšana ar ustekinumabu indukcijas fāzē izraisīja iekaisuma marķieru, tostarp CRP un fekālā kalprotektīna, līmeņa pazemināšanos, kas saglabājās uzturošās terapijas fāzē un pētījuma pagarinājumā līdz 200. nedēļai.

Imunizācija

Ilgstošā psoriāzes 2. pētījuma (PHOENIX 2) pagarinājuma fāzē pieaugušiem pacientiem, kas vismaz 3,5 gadus tika ārstēti ar ustekinumabu, antivielu atbildes reakcija uz pneimokoku polisaharīdu un stingumkrampju vakcīnu bija līdzīga tai, kas tika novērota kontroles grupai, ārstējot psoriāzi nesistēmiski. Līdzīgam pieaugušo pacientu īpatsvaram attīstījās aizsargājošs pneimokoku un stingumkrampju antivielu līmenis, un antivielu titri ar ustekinumabu ārstētajiem un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgi.

Klīniskā efektivitāte

Perēkļveida psoriāze (pieaugušajiem)

Ustekinumaba drošums un efektivitāte vērtēta 1996 pacientiem divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi un kas bija kandidāti fototerapijai vai sistēmiskai terapijai. Papildus randomizētā, maskēta eksperta, aktīvi kontrolētā pētījumā salīdzināja ustekinumabu un etanerceptu pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz ciklosporīnu, MTX vai PUVA, to nepanesamība vai kontrindikācijas šo līdzekļu lietošanai.

1. psoriāzes pētījumā (PHOENIX 1) vērtēti 766 pacienti. 53% šo pacientu nebija atbildes reakcijas uz cita veida sistēmisku terapiju, vai arī viņiem bija šādas terapijas nepanesamība vai kontrindikācijas tās lietošanai. Pacienti, kas bija randomizēti ustekinumaba grupā, saņēma 45 mg vai 90 mg devu 0. un 4. nedēļā, kam sekoja tāda pati deva ik pēc 12 nedēļām. Pacienti, kas bija randomizēti placebo grupā, 0. un 4. nedēļā saņēma placebo, bet 12. un 16. nedēļā mainīja grupu un saņēma ustekinumabu (45 mg vai 90 mg), kam sekoja dozēšana ik pēc 12 nedēļām. Pacienti, kas sākotnēji bija randomizēti ustekinumaba grupā un 28. un 40. nedēļā bija panākuši atbildes reakciju saskaņā ar Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksu 75 (PASI uzlabošanās par vismaz 75%, salīdzinot ar pētījuma sākumu), tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu ustekinumabu ik pēc 12 nedēļām vai placebo (proti, terapijas pārtraukšana). Pacienti, kas tika atkārtoti randomizēti placebo grupā, 40. nedēļā atsāka ustekinumaba lietošanu pēc savas sākotnējās lietošanas shēmas, kad viņiem vismaz par 50% samazinājās 40. nedēļā panāktā PASI uzlabošanās. Visus pacientus novēroja līdz 76 nedēļām pēc pirmās pētāmā līdzekļa ievadīšanas.

2. psoriāzes pētījumā (PHOENIX 2) vērtēti 1230 pacienti. 61% šo pacientu nebija atbildes reakcijas uz cita veida sistēmisku terapiju vai arī viņiem bija šādas terapijas nepanesamība vai kontrindikācijas tās lietošanai. Pacienti, kas bija randomizēti ustekinumaba grupā, saņēma 45 mg vai 90 mg devu 0. un 4. nedēļā, kam sekoja papildu deva pēc 16 nedēļām. Pacienti, kas bija randomizēti placebo grupā, 0. un 4. nedēļā saņēma placebo, bet 12. un 16. nedēļā mainīja grupu un saņēma ustekinumabu (45 mg vai 90 mg). Visus pacientus novēroja līdz 52 nedēļām pēc pirmās pētāmā līdzekļa ievadīšanas.

3. psoriāzes pētījumā (ACCEPT) tika vērtēti 903 pacienti ar vidēji smagu līdz smagu psoriāzi, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz citu sistēmisku terapiju, tās nepanesamība vai kontrindikācijas tās lietošanai, un tika salīdzināta ustekinumaba un etanercepta efektivitāte un novērtēts ustekinumaba un etanercepta drošums. 12 nedēļas ilgā pētījuma aktīvi kontrolētā daļā pacienti tika randomizēti, lai saņemtu etanerceptu (50 mg divas reizes nedēļā), 45 mg ustekinumaba 0. un 4. nedēļā vai 90 mg ustekinumaba 0. un 4. nedēļā.

Slimības raksturojums 1. un 2. psoriāzes pētījuma sākumā bija līdzīgs visās terapijas grupās – PASI punktu skaita mediāna pētījuma sākumā bija no 17 līdz 18, pētījuma sākuma ķermeņa virsmas laukuma (KVL) mediāna ≥ 20 un Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (DLQI) mediāna bija robežās no 10 līdz 12. Aptuveni vienai trešdaļai (1. psoriāzes pētījums) un vienai ceturtdaļai (2. psoriāzes pētījums) pētījuma dalībnieku bija psoriātisks artrīts (PsA). Līdzīgs slimības smagums tika novērots arī 3. psoriāzes pētījumā.

Primārais mērķa kritērijs šajos pētījumos bija to pacientu īpatsvars, kuriem 12. nedēļā panāca PASI 75 atbildes reakciju, salīdzinot ar pētījuma sākumu (skatīt 3. un 4. tabulu).

3. tabula. Kopsavilkums par klīnisko atbildes reakciju 1. psoriāzes pētījumā (PHOENIX 1) un 2. psoriāzes pētījumā (PHOENIX 2)

	12. nedēļa 2 devas (0. nedēļa un 4. nedēļa)			28. nedēļa 3 devas (0. nedēļa, 4. nedēļa un 16. nedēļa)	
	ĀVV	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
1. psoriāzes pētījums					
Randomizēto pacientu skaits	255	255	256	250	243
PASI 50 atbildes reakcija N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 atbildes reakcija N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
ĀVV ^b slimība izzudusi vai minimāla N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
2. psoriāzes pētījums					
Randomizēto pacientu skaits	410	409	411	397	400
PASI 50 atbildes reakcija N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 atbildes reakcija N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
ĀVV ^b slimība izzudusi vai minimāla N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 usteķinamā 45 mg vai 90 mg grupai, salīdzinot ar placebo (PBO).

^b ĀVV = ārstā vispārējā vērtējumā.

4. tabula. Kopsavilkums par klīnisko atbildes reakciju 12. nedēļā 3. psoriāzes pētījumā (ACCEPT)

	3. psoriāzes pētījums		
	Etanercepts 24 devas (50 mg divas reizes nedēļā)	Ustekinumabs 2 devas (0. nedēļa un 4. nedēļa)	
		45 mg	90 mg
Randomizēto pacientu skaits	347	209	347
PASI 50 atbildes reakcija N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 atbildes reakcija N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
ĀVV ^b slimība izzudusi vai minimāla N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Pacientu skaits ar ķermeņa masu ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu > 100 kg	96	58	103
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 ustekinumaba 45 mg vai 90 mg grupā, salīdzinot ar etanerceptu.

^b p = 0,012 ustekinumaba 45 mg grupā, salīdzinot ar etanerceptu.

1. psoriāzes pētījumā PASI 75 saglabāšanās bija nozīmīgāki pārāka nepārtrauktas terapijas grupā, salīdzinot ar terapijas pārtraukšanu (p < 0,001). Līdzīgi rezultāti tika novēroti ar katru ustekinumaba devu. Pēc viena gada (52. nedēļā) 89% pacientu, kas atkārtoti tika randomizēti balstterapijas grupā, bija PASI 75 atbildes reakcija, salīdzinot ar 63% pacientu, kas atkārtoti tika randomizēti placebo grupā (terapijas pārtraukšana) (p < 0,001). Pēc 18 mēnešiem (76. nedēļā) 84% pacientu, kas atkārtoti tika randomizēti balstterapijas grupā, bija PASI 75 atbildes reakcija, salīdzinot ar 19% pacientu, kas atkārtoti tika randomizēti placebo grupā (terapijas pārtraukšana). Pēc trim gadiem (148. nedēļā) 82% pacientu, kas atkārtoti tika randomizēti balstterapijas grupā, bija PASI 75 atbildes reakcija. Pēc pieciem gadiem (244. nedēļā) 80% pacientu, kas tika atkārtoti randomizēti balstterapijai, bija PASI 75 atbildes reakcija.

Pacientu grupā, kas tika atkārtoti randomizēti placebo grupā un kuriem tika atsākta sākotnējā ustekinumaba terapijas shēma, tiklīdz izzuda ≥ 50% PASI uzlabošanās, 85% pacientu atkārtoti panāca PASI 75 atbildes reakciju 12 nedēļu laikā pēc terapijas atsākšanas.

1. psoriāzes pētījumā 2. nedēļā un 12. nedēļā krietni lielāks DLQI uzlabošanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, tika panākts visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo. Uzlabošanās saglabājās līdz 28. nedēļai. Līdzīga nozīmīga uzlabošanās tika novērota 2. psoriāzes pētījuma 4. un 12. nedēļā, kas saglabājās līdz 24. nedēļai. 1. psoriāzes pētījumā visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, bija nozīmīga arī nagu psoriāzes (Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indekss), SF-36 fiziskās un garīgās dimensijas kopējā novērtējuma punktu skaita un novērtējuma pēc Niezes vizuālo analoģu skalas (VAS) uzlabošanās. 2. psoriāzes pētījumā visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi uzlabojās arī vērtējums pēc Slimnīcas trauksmes un depresijas skalas (HADS - *Hospital Anxiety and Depression Scale*) un Darba ierobežojumu anketas (WLQ - *Work Limitations Questionnaire*).

Psoriātisks artrīts (PsA) (pieaugušajiem)

Ustekinumabs pieaugušiem pacientiem ar aktīvu PsA samazināja tā pazīmes un simptomus, uzlaboja fiziskās funkcijas un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, kā arī palēnināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu.

Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta 927 pacientiem, kas piedalījās divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Šiem pacientiem bija aktīvs PsA (≥ 5 pietūkušas un (≥ 5 jutīgas locītavas), neskatoties uz nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) vai slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu (DMARD) lietošanu.

Pacientiem, kas piedalījās šajos pētījumos, PsA diagnoze bija noteikta pirms vismaz sešiem mēnešiem. Tika iekļauti katrs PsA tipa pacienti, tajā skaitā ar poliartrītu bez reimatoīdiem mezgliem (39%), spondilītu ar perifēru artrītu (28%), asimetrisku perifēru artrītu (21%), distālu falangu bojājumiem (12%) un ar *arthritis mutilans* (0,5%). Abu pētījumu sākumā attiecīgi vairāk nekā 70% un 40% pacientu bija entezijs un daktilīts. Pacienti tika randomizēti, lai 0. un 4. nedēļā subkutāni saņemtu 45 vai 90 mg ustekinumaba vai placebo, kam sekoja turpmākās devas ik pēc 12 nedēļām. Aptuveni 50% pacientu turpināja saņemt stabilas MTX devas (≤ 25 mg nedēļā).

1. un 2. PsA pētījumā (PSUMMIT I un PSUMMIT II) attiecīgi 80% un 86% pacientu jau bija ārstēti ar DMARD. 1. pētījumā iepriekšēja ārstēšana ar anti-audzēja nekrozes faktora (TNF) α antivielām nebija atļauta. 2. pētījumā vairums pacientu (58%, $n = 180$) jau bija ārstēti ar vienu vai vairākām anti-TNF α antivielām, un 70% šo pacientu ārstēšana ar anti-TNF α antivielām kādreiz bija pārtraukta efektivitātes trūkuma vai nepanesamības dēļ.

Pazīmes un simptomi

Salīdzinājumā ar placebo lietošanu ārstēšana ar ustekinumabu ievērojami samazināja slimības aktivitātes rādītājus 24. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kas 24. nedēļā sasniedza Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) definēto atbildes reakciju "20". Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti tālāk, 5. tabulā.

5. tabula. Pacientu skaits, kas psoriātiskā artrīta 1. un 2. pētījumā (attiecīgi PSUMMIT I un PSUMMIT II) līdz 24. nedēļai sasniedza klīnisku atbildes reakciju

	1. pētījums par psoriātisko artrītu			2. pētījums par psoriātisko artrītu		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Randomizēto pacientu skaits	206	205	204	104	103	105
ACR 20 atbildes reakcija, n (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 atbildes reakcija, n (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 atbildes reakcija, n (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Pacientu skaits, kuriem $\geq 3\%$ KVL^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 atbildes reakcija, n (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 atbildes reakcija, n (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Apvienotā PASI 75 un ACR 20 atbildes reakcija, n (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Pacientu skaits, kuriem ķermeņa masa ir ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 atbildes reakcija, n (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Pacientu skaits, kuriem $\geq 3\%$ KVL^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 atbildes reakcija, n (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Pacientu skaits, kuriem ķermeņa masa ir > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 atbildes reakcija, n (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Pacientu skaits, kuriem $\geq 3\%$ KVL^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 atbildes reakcija, n (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$.

^b $p < 0,05$.

^c $p = \text{NN}$.

^d Pacientu skaits, kuriem pētījuma sākumā psoriāze skārusi $\geq 3\%$ ādas KVL.

ACR 20, 50 un 70 atbildes reakcija turpināja uzlaboties vai saglabājās līdz 52. nedēļai (PsA 1. un 2. pētījumā) un 100. nedēļai (PsA 1. pētījumā). PsA 1. pētījumā ACR 20 atbildes reakciju līdz 100. nedēļai sasniedza 57% un 64% pacientu, kas bija saņēmuši attiecīgi 45 mg un 90 mg devas. PsA 2. pētījumā ACR 20 atbildes reakciju līdz 52. nedēļai sasniedza 47% un 48% pacientu, kas bija saņēmuši attiecīgi 45 mg un 90 mg devas.

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza pēc modificētajiem PsA atbildes reakcijas kritērijiem (PsARC) definēto atbildes reakciju, ustekinumaba grupā 24. nedēļā arī bija lielāks nekā placebo grupā. PsACR atbildes reakcija saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. Lielākajai daļai ar ustekinumabu ārstēto pacientu, kuriem pētījuma sākumā bija spondilīts kopā ar perifēru artrītu, 24. nedēļā tika novērota pēc Bath ankilozējošā spondilīta aktivitātes indeksa (BASDAI) iegūto novērtējuma punktu uzlabošanās par 50% un 70% (salīdzinājumā ar placebo).

Ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupās novērotā atbildes reakcija bija līdzīga tai, kas novērota gan MTX saņēmušajiem, gan nesaņēmušajiem pacientiem, un saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. Ustekinumabu saņēmušie pacienti, kas iepriekš bija ārstēti ar anti-TNF α līdzekļiem, līdz 24. nedēļai bija sasnieguši izteiktāku atbildes reakciju nekā placebo saņēmušie pacienti (ACR 20 atbildes reakcija 24. nedēļā, lietojot 45 un 90 mg devas, bija attiecīgi 37% un 34%, bet, lietojot placebo, – 15%; $p < 0,05$), un atbildes reakcija saglabājās līdz 52. nedēļai.

Pacientiem ar entezītu un/vai daktilītu pētījuma sākumā PsA 1. pētījuma 24. nedēļā ustekinumabu saņēmušo pacientu grupā salīdzinājumā ar placebo grupu tika novērota būtiska entezīta un daktilīta novērtējuma punktu skaita uzlabošanās. PsA 2. pētījuma 24. nedēļā grupā, kas saņēma 90 mg ustekinumaba, salīdzinājumā ar placebo grupu, novēroja būtisku entezīta novērtējuma punktu skaita uzlabošanos, kā arī daktilīta novērtējuma skaitlisko uzlabošanos (nav statistiski nozīmīga). Entezīta un daktilīta novērtējuma punktu skaita uzlabošanās saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai.

Rentgenoloģiski noteiktā atbildes reakcija

Gan abu plaukstu, gan pēdu struktūras bojājumi tika izteikti kā izmaiņas kopējā van der Heides-Šarpa jeb vdH-S skalā, to modificējot atbilstoši PsA un pievienojot roku pirkstu distālo starpfalangu locītavu raksturojošos parametrus, salīdzinot ar sākotnējiem rezultātiem. Iepriekš definētā veidā tika veikta integrēta analīze, apkopojot datus par 927 pētāmām personām, kas piedalījās 1. un 2. pētījumā par PsA. Salīdzinājumā ar placebo ustekinumabs statistiski nozīmīgi palēnināja struktūru bojājumu progresēšanu. Tā vērtēšanai tika izmantotas pēc vdH-S skalas iegūtā sākotnējā kopējā rezultāta pārmaiņas līdz 24. nedēļai (placebo grupā vidējais $\pm$ SN rezultāts bija $0,97 \pm 3,85$, salīdzinot ar $0,40 \pm 2,11$ un $0,39 \pm 2,40$ attiecīgi 45 mg ($p < 0,05$) un 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba devu grupās). Minētā iedarbība tika novērota 1. pētījumā par PsA. Tiek uzskatīts, ka novērotā iedarbība nav atkarīga no vienlaicīgas MTX lietošanas un turpinājās līdz 52. un 100. nedēļai (ņemot vērā attiecīgi integrētās analīzes un 1. pētījumā par PsA iegūtos rezultātus).

Fiziskās funkcijas un ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte

Saskaņā ar vērtējumu pēc Invaliditātes indeksa un Veselības stāvokļa vērtēšanas anketas jeb HAQ-DI, ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem 24. nedēļā ievērojami uzlabojās fiziskās funkcijas. Pacientu īpatsvars, kas sasniedza klīniski nozīmīgu stāvokļa uzlabošanos $\geq 0,3$ novērtējuma punktiem pēc HAQ-DI skalas (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) ustekinumaba grupās bija arī būtiski lielāks nekā placebo grupā. Pēc HAQ-DI skalas iegūtā rezultāta uzlabojums no pamata rādītāja saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai.

Pēc 24 nedēļām ustekinumaba grupās salīdzinājumā ar placebo grupu tika novērota būtiska novērtējuma pēc DLQI skalas uzlabošanās, kas saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. PsA 2. pētījuma 24. nedēļā ustekinumaba grupās salīdzinājumā ar placebo grupu tika novērota būtiska stāvokļa uzlabošanās, vērtējot pēc Hroniskas slimības ārstēšanas un nespēka (FACIT-F) skalas. Pacientu īpatsvars, kas sasniedza klīniski nozīmīgu nespēka mazināšanos (4 novērtējuma punkti pēc FACIT-F), ustekinumaba grupās bija arī būtiski lielāks nekā placebo grupā. Iegūtie uzlabojumi pēc FACIT skalas saglabājās līdz 52. nedēļai.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt ustekinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās juvenīlā idiopātiskā artrīta slimnieku pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Pierādīts, ka ustekinumabs pediātriskiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi no 6 gadu vecuma mazina pazīmes un simptomus un uzlabo ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pusaudžu vecuma pacienti (12-17 gadi)

Ustekinumaba efektivitāte tika pētīta 110 pediātriskiem pacientiem 12–17 gadu vecumā ar vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi daudzcentru, 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (CADMUS). Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās, lai saņemtu vai nu placebo (n = 37), vai ieteikto ustekinumaba devu (skatīt 4.2. apakšpunktu; n = 36), vai puši no ieteiktās ustekinumaba devas (n = 37) subkutānā injekcijā 0. un 4. nedēļā un pēc tam reizi 12 nedēļās. 12. nedēļā ar placebo ārstētie pacienti krusteniskā plānojumā sāka saņemt ustekinumabu.

Pētījumam piemēroti bija pacienti ar PASI ≥ 12 , $\Delta VV \geq 3$ un vismaz 10% KVL bojājumu, kas bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Aptuveni 60% pacientu agrāk bija veikta konvencionālā sistēmiskā terapija vai fototerapija. Aptuveni 11% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģiskās zāles.

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kas 12. nedēļā sasniedza ΔVV punktu skaitu “slimība izzudusi” (0) vai minimāla (1). Sekundārie mērķa kritēriji bija PASI 75, PASI 90, Bērnu Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, kopējā PedsQL (Pediātriskās dzīves kvalitātes aptaujas – *Paediatric Quality of Life Inventory*) skalas punktu skaita pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, 12. nedēļā. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajām pētāmajām personām novēroja nozīmīgi lielāku psoriāzes stāvokļa un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula).

Visiem pacientiem efektivitāti uzraudzīja līdz 52 nedēļām no pirmās pētāmo zāļu lietošanas reizes. Pacientu īpatsvars ar ΔVV punktu skaitu “slimība izzudusi” (0) vai minimāla (1) un īpatsvars, kas sasniedza PASI 75, parādīja ar ustekinumabu ārstētās un placebo saņēmušās grupas nodalīšanos pirmajā vizītē pēc sākotnējās vizītes, kas bija 4. nedēļā, sasniedzot maksimumu līdz 12. nedēļai. ΔVV , PASI, CDLQI un PedsQL uzlabošanās saglabājās līdz 52. nedēļai (6. tabula).

6. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkums 12. nedēļā un 52. nedēļā

Psoriāzes pētījums bērniem (CADMUS) (12-17 gadi)			
	12. nedēļa		52. nedēļa
	Placebo	Ieteiktā ustekinumaba deva	Ieteiktā ustekinumaba deva
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizētie pacienti	37	36	35
ΔVV			
ΔVV slimība izzudusi (0) vai minimāla (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
ΔVV slimība izzudusi (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 atbildes reakcija	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 atbildes reakcija	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 atbildes reakcija	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 vai 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)

PedsQL			
Izmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokļa vidējo vērtību (SN) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a $p < 0,001$.

^b CDLQI: CDLQI ir rīks dermatoloģijā, lai pediātriskā populācijā novērtētu ādas slimības ietekmi uz dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselību. CDLQI 0 vai 1 liecina, ka ietekmes uz bērna dzīves kvalitāti nav.

^c $p = 0,002$.

^d PedsQL: PedsQL *Total Scale Score* ir vispārējs ar veselību saistītās dzīves kvalitātes mērinstruments, kas izstrādāts lietošanai bērnu un pusaudžu populācijās. Placebo grupai 12. nedēļā, N = 36.

^e $p = 0,028$.

Ar placebo kontrolētajā periodā līdz 12. nedēļai primārā mērķa kritērija ziņā gan ieteiktās, gan puses no ieteiktās devas grupas kopumā bija salīdzināmas (attiecīgi 69,4% un 67,6%), lai gan bija pierādījumi par atbildes reakciju uz augstāka līmeņa devu efektivitātes kritērijiem (piemēram, ĀVV slimība izzudusi (0), PASI 90). Pēc 12. nedēļām efektivitāte kopumā bija labāka un saglabājās ilgāk ieteiktās devas grupā, salīdzinot ar grupu, kas lietoja pusi ieteiktās devas, kurā, tuvojoties katra 12. nedēļu dozēšanas intervāla beigām, biežāk novēroja mērenu efektivitātes samazināšanos. Ieteiktās devas un puses no ieteiktās devas lietošanas drošuma profils bija salīdzināms.

Bērni (6-11 gadi)

Ustekinumaba efektivitāte tika pētīta atklātā, vienas grupas, daudzcentru, 3. fāzes pētījumā 44 pediātriskiem pacientiem 6-11 gadu vecumā ar vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi (CADMUS Jr.). Pacienti tika ārstēti ar ustekinumaba ieteicamo devu (skatīt 4.2. apakšpunktu; n = 44) subkutānā injekcijā 0. un 4. nedēļā un pēc tam reizi 12 nedēļās.

Pētījumam piemēroti bija pacienti ar PASI ≥ 12 , ĀVV ≥ 3 un vismaz 10% KVL bojājumu, kas bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Aptuveni 43% pacientu agrāk bija veikta konvencionālā sistēmiskā terapija vai fototerapija. Apmēram 5% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģiskās zāles.

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza ĀVV punktu skaitu "slimība izzudusi" (0) vai minimāla (1). Sekundārie mērķa kritēriji bija PASI 75, PASI 90 un Bērnu Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) izmaiņas 12. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajām pētāmajām personām novēroja nozīmīgi lielāku psoriāzes stāvokļa un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanu (7. tabula).

Visiem pacientiem efektivitāti uzraudzīja līdz 52 nedēļām no pirmās pētāmo zāļu lietošanas reizes. 12. nedēļā pacientu, kuriem ĀVV punktu skaits bija "slimība izzudusi" (0) vai minimāla (1), īpatsvars bija 77,3%. Efektivitāte (definēta kā ĀVV 0 vai 1) tika novērota jau pirmajā vizītē pēc sākotnējās vizītes, tas ir 4. nedēļā, un pacientu, kuri sasniedza ĀVV vērtējumu 0 vai 1, īpatsvars palielinājās līdz 16 nedēļai, bet pēc tam saglabājās relatīvi stabils līdz 52. nedēļai. ĀVV, PASI un CDLQI uzlabošanās saglabājās līdz 52. nedēļai (7. tabula).

7. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkums 12. nedēļā un 52. nedēļā

Psoriāzes pētījums bērniem (CADMUS Jr.) (6-11 gadi)		
	12. nedēļa	52. nedēļa
	Ieteiktā ustekinumaba deva	Ieteiktā ustekinumaba deva
	N (%)	N (%)
Iekļautie pacienti	44	41
ĀVV		
ĀVV slimība izzudusi (0) vai minimāla (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
ĀVV slimība izzudusi (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)

PASI		
PASI 75 atbildes reakcija	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 atbildes reakcija	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 atbildes reakcija	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacienti ar sākotnējo CDLQI > 1	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 vai 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI ir rīks dermatoloģijā, lai pediatriiskā populācijā novērtētu ādas slimības ietekmi uz dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselību. CDLQI 0 vai 1 liecina, ka ietekmes uz bērna dzīves kvalitāti nav.

Krona slimība

Ustekinumaba drošumu un efektivitāti vērtēja trijos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji līdz izteikti aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] vērtība no ≥ 220 līdz ≤ 450). Klīniskās izstrādes programmu veidoja divi 8 nedēļas ilgi intravenozas indukcijas pētījumi (UNITI-1 un UNITI-2), kuriem sekoja 44 nedēļas ilgs subkutānas uzturošās terapijas pētījums ar randomizētu atcelšanu (IM-UNITI); tas viss veidoja 52 nedēļas ilgu terapiju.

Indukcijas pētījumos piedalījās 1409 pacienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Primārais mērķa kritērijs abos indukcijas pētījumos bija pacientu, kam bija konstatējama klīniska atbildes reakcija, īpatsvars 6. nedēļā (klīnisku atbildes reakciju definēja kā CDAI vērtības samazinājumu par ≥ 100 punktiem). Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bija atļauts vienlaikus lietot perorālus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un antibiotikas, un 75 % pacienti turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm. Abos pētījumos pacientus randomizēja, lai viņi 0. nedēļā vienu reizi intravenozi saņemtu vai nu ieteikto pielāgoto devu, kas bija aptuveni 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu 130 mg ustekinumaba devu vai placebo.

Pacientiem UNITI-1 bija neveiksmīga iepriekšēja anti-TNF α terapija vai arī tās nepanesamība. Aptuveni 48% pacientu bija neveiksmīga 1 iepriekšēja anti-TNF α terapija, un 52% pacientu bija neveiksmīgas 2 vai 3 iepriekšējas anti-TNF α terapijas. Šajā pētījumā 29,1% pacientu bija neatbilstoša sākotnējā atbildes reakcija (primārs atbildes reakcijas iztrūkums), 69,4% pacientu bija atbildes reakcija, taču tā zuda (sekundārs atbildes reakcijas iztrūkums), un 36,4 % pacientu bija anti-TNF α terapijas nepanesamība.

Pacientiem UNITI-2 bija vismaz viena neveiksmīga tradicionālā terapija, tostarp kortikosteroīdi vai imūnmodulatori, un viņi vai nu iepriekš nebija saņēmuši anti-TNF α terapiju (68,6 %), vai arī iepriekš bija saņēmuši anti-TNF α terapiju, bet tā nebija neveiksmīga (31,4%).

Gan UNITI-1, gan UNITI-2 ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā klīniska atbildes reakcija un remisija bija vērojama būtiski lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (8. tabula). Ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā būtiska klīniska atbildes reakcija un remisija bija konstatējama jau 3. nedēļā, un šie rādītāji turpināja uzlaboties līdz 8. nedēļai. Šajos indukcijas pētījumos pielāgotās devas grupā efektivitāte bija augstāka un noturīgāka nekā 130 mg devas grupā, tāpēc intravenozai indukcijai ieteicams izmantot pielāgotu devu.

8. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas un remisijas indukcija UNITI-1 un UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Ieteicamā ustekinumab a deva N = 249	Placebo N = 209	Ieteicamā ustekinumaba deva N = 209
Klīniska remisija, 8. nedēļā	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klīniska atbildes reakcija (100 punktu), 6. nedēļā	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klīniska atbildes reakcija (100 punktu), 8. nedēļā	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70 punktu atbildes reakcija, 3. nedēļā	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a

70 punktu atbildes reakcija, 6. nedēļa	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a
--	------------	--------------------------	------------	--------------------------

Klīniska remisija definēta kā CDAI vērtība < 150; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI vērtības samazinājums par vismaz 100 punktiem vai klīniskas remisijas esamība.

70 punktu atbildes reakcija definēta kā CDAI vērtības samazinājums vismaz par 70 punktiem.

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija.

** Neveiksmīga tradicionālā terapija.

^a p < 0,001.

^b p < 0,01.

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) vērtēja 388 pacientus, kam 8. nedēļā pēc indukcijas ar ustekinumabu pētījumā UNITI-1 vai UNITI-2 bija panākta 100 punktu klīniskā atbildes reakcija. Pacientus randomizēja, lai viņi 44 nedēļu garumā saņemtu subkutānu uzturošo terapiju vai nu ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, vai ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām, vai ar placebo (informāciju par ieteicamajām devām uzturošajā terapijā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Klīniska remisija un atbildes reakcija ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupās 44. nedēļā bija saglabājusies būtiski lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (skatīt 9. tabulu).

Zāles vairs nav reģistrētas

9. tabula. Klīniskas atbildes reakcijas un remisijas saglabāšanās pētījumā IM-UNITI (44. nedēļa; 52 nedēļas pēc sākotnējās indukcijas devas saņemšanas)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 128 [†]	90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 129 [†]
Klīniska remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klīniska atbildes reakcija	44%	59% ^b	58% ^b
Klīniska remisija bez kortikosteroīdiem	30%	47% ^a	43% ^c
Klīniska remisija pacientiem:			
kas bija remisijas fāzē uzturošās terapijas sākšanas brīdī	46% (36/79)	67% (52/78) [†]	56% (44/78)
kas tika iesaistīti no pētījuma CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
kas nebija saņēmuši anti-TNF α terapiju	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
kas tika iesaistīti no pētījuma CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klīniska remisija definēta kā CDAI vērtība < 150; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI vērtības samazinājums vismaz par 100 punktiem vai klīniskas remisijas esamība.

* Placebo grupu veidoja pacienti, kam bija atbildes reakcija uz ustekinumabu un kas uzturošās terapijas sākuma brīdī bija randomizēti, lai saņemtu placebo.

[†] Pacienti, kam bija 100 punktu klīniskā atbildes reakcija uz ustekinumabu uzturošās terapijas sākuma brīdī.

[‡] Pacienti, kam bijusi neveiksmīga tradicionāla terapija, bet ne anti-TNF α terapija.

[§] Pacienti, kas ir refraktāri pret anti-TNF α terapiju vai kam ir tās nepanesamība.

^a p < 0,01.

^b p < 0,05.

^c Nomināli ticams (p < 0,05).

Pētījumā IM-UNITI 29 no 129 pacientiem nesaglabājās atbildes reakcija uz ustekinumabu, lietojot zāles ik pēc 12 nedēļām, un viņiem tika atļauts pielāgot zāļu lietošanu un saņemt ustekinumabu ik pēc 8 nedēļām. Atbildes reakcijas zudums tika definēts kā CDAI vērtība $\geq$ 220 punktiem un vērtības palielināšanās par $\geq$ 100 punktiem no sākotnējās CDAI vērtības. Starp šiem pacientiem klīniska remisija 16 nedēļas pēc zāļu lietošanas pielāgošanas bija sasniegta 41,4% pacientu.

Pacienti, kuriem indukcijas pētījumos UNITI-1 un UNITI-2 8. nedēļā nebija konstatējama klīniska atbildes reakcija uz ustekinumabu (476 pacienti), tika iesaistīti nerandomizētā uzturošās terapijas pētījuma (IM-UNITI) daļā un tajā laikā saņēma subkutānu 90 mg ustekinumaba injekciju. Pēc 8 nedēļām 50,5% pacientu bija sasniegta klīniska atbildes reakcija, un viņi turpināja saņemt uzturošo devu ik pēc 8 nedēļām; starp pacientiem, kuri turpināja saņemt uzturošo devu, lielākajai daļai saglabājās atbildes reakcija (68,1%) un 44. nedēļā bija sasniegta remisija (50,2%); šo pacientu īpatsvars bija līdzīgs kā starp pacientiem, kuriem bija sākotnējā atbildes reakcija uz indukciju ar ustekinumabu.

No 131 pacienta, kam bija atbildes reakcija uz indukciju ar ustekinumabu un kas uzturošās terapijas pētījuma sākumā bija randomizēti placebo grupā, 51 pacientam vēlāk zuda atbildes reakcija, un tika lietota 90 mg ustekinumaba deva subkutāni ik pēc 8 nedēļām. Lielākajai daļai pacientu, kam zuda atbildes reakcija un tika atsākta ustekinumaba lietošana, tas notika 24 nedēļu laikā pēc indukcijas infūzijas. 70,6% no šī 51 pacienta tika sasniegta klīniskā atbildes reakcija, un 39,2% tika sasniegta klīniskā remisija 16 nedēļas pēc pirmās subkutānās ustekinumaba devas saņemšanas.

IM-UNITI pacienti, kuri pabeidza 44 nedēļas ilgo pētījumu, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. No pētījuma pagarinājumā 567 iekļautajiem un ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem klīniska remisija un atbildes reakcija kopumā līdz 252. nedēļai saglabājās gan pacientiem, kuriem bija

neveiksmīga pret TNF vērsta ārstēšana, gan tiem, kuriem bija neveiksmīga ārstēšana ar tradicionāliem līdzekļiem.

Šajā pētījuma pagarinājumā, īstenojot līdz 5 gadiem ilgu ārstēšanu pacientiem ar Krona slimību, jaunas bažas par drošumu nekonstatēja.

Endoskopija

Endoskopiski gļotādas stāvoklis tika vērtēts 252 pacientiem ar atbilstošu sākotnēju endoskopiski pierādītu slimības aktivitāti apakšpētījumā. Primārais mērķa kritērijs bija vienkāršotā endoskopiskā slimības smaguma indeksa, kas paredzēts Krona slimībai (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), vērtības izmaiņas kopš sākumstāvokļa; SES-CD ir kombinēts indekss, kura vērtību nosaka atkarībā no čūlu esamības vai lieluma, ar čūlām klātās gļotādas virsmas daļas, citu bojājumu skartās gļotādas virsmas daļas un sašaurinājumu vai striktūru esamības un veida 5 līkumainās un resnās zarnas segmentos. Astotajā nedēļā pēc vienreizējas intravenozas indukcijas devas SES-CD izmaiņas ustekinumaba grupā (n = 155, vidējās izmaiņas = -2,8) bija lielākas nekā placebo grupā (n = 97, vidējās izmaiņas = -0,7, p = 0,012).

Fistulas atbildes reakcija

Pacientu, kam pētījuma sākumā bija novadošas fistulas, apakšgrupā (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) no pacientiem, kas lietoja ustekinumabu, pēc 44 nedēļām bija konstatējama fistulas atbildes reakcija (ko definēja kā novadošu fistulu skaita samazinājumu par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar skaitu indukcijas pētījuma sākumā), kamēr placebo grupā šādu pacientu skaits bija 5/11 (45,5%).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti novērtēja pēc Iekaisīgo zarnu slimību anketas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – IBDQ) un saskaņā ar SF-36 anketām. Gan UNITI-1, gan UNITI-2 8. nedēļā pacientiem, kas lietoja ustekinumabu, tika konstatēts statistiski nozīmīgi izteiktāks un klīniski nozīmīgs IBDQ kopējās vērtības un SF-36 mentālās komponentes apkopojuma indeksa vērtības uzlabojums salīdzinājumā ar placebo. Pētījumā IM-UNITI šie uzlabojumi ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem līdz 44. nedēļai kopumā saglabājās labāk nekā placebo grupā. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabojums pagarinājumā kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

Čūlainais kolīts

Ustekinumaba drošumu un efektivitāti vērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji līdz stipri aktīvu čūlaino kolītu (6-12 punkti pēc Meijo skalas; endoskopiskās apakšskalas punktu skaits ≥ 2). Klīniskās izstrādes programma ietvēra vienu intravenozas indukcijas pētījumu (UNIFI-I), kurā terapijas ilgums bija līdz 16 nedēļām, kam sekoja 44 nedēļas ilgs subkutānas ievadīšanas randomizētas atcelšanas balstterapijas pētījums (UNIFI-M), kurā terapijas ilgums bija vismaz 52 nedēļas.

UNIFI-I un UNIFI-M efektivitātes rezultāti bija pamatoti ar endoskopijas rezultātu centralizētu pārskatu.

UNIFI-I pētījumā bija iekļauts 961 pacients. Indukcijas pētījuma primārais mērķa kritērijs bija tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām 8. nedēļā bija klīniska remisija. Pacientus randomizēja, lai 0. nedēļā intravenozi ievadītu ieteicamo, ķermeņa masai atbilstošu devu - aptuveni 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu ustekinumaba 130 mg devu vai placebo.

Vienlaicīgi bija atļauts lietot perorālos kortikosteroīdus, imūnmodulatorus un aminosalicilātus, un 90% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm. Iekļautajiem pacientiem bija jābūt bijuši neveiksmīgi tradicionālajai terapijai (ar kortikosteroīdiem vai imūnmodulatoriem) vai vismaz vienu bioloģisko zāļu (TNF α antagonista un/vai vedolizumaba) lietošanai. 49% pacientu bija neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģisko zāļu lietošana (no kuriem 94% iepriekš bioloģiskas izcelsmes zāles nebija lietojuši). 51% pacientu bija neveiksmīga bioloģisko zāļu lietošana vai bija vērojama to nepanesamība. Aptuveni 50% pacientu bija neveiksmīga vismaz viena iepriekš veikta anti-TNF α terapija (48% šo pacientu bija primārs atbildes reakcijas trūkums) un 17% bija neveiksmīga vismaz viena anti-TNF α terapija un vedolizumaba lietošana.

UNIFI-I pētījumā ustekinumaba grupā pacientu ar klīnisku remisiju 8. nedēļā bija nozīmīgi vairāk nekā placebo grupā (10. tabula). Jau 2. nedēļā, agrākajā plānotajā pētījuma vizītē, un turpmāk katrā vizītē, salīdzinot ar placebo lietojošiem pacientiem, lielākai daļai ar ustekinumabu ārstēto pacientu nebija rektālās asiņošanas vai bija sasniegts normāls vēdera izejas biežums. Nozīmīgas daļējā Meijo vērtējuma un simptomātiskas remisijas atšķirības starp ustekinumabu un placebo novēroja jau 2. nedēļā.

Ķermeņa masai atbilstošās devas (6 mg/kg) grupā atsevišķu mērķa kritēriju ziņā efektivitāte bija lielāka nekā 130 mg devas grupā, tādēļ ieteicamāka ir ķermeņa masai atbilstošās devas lietošana, nevis intravenozas indukcijas devas ievadīšana.

10. tabula. UNIFI-I pētījuma galveno efektivitātes iznākumu kopsavilkums (8. nedēļa)

	Placebo N = 319	Ustekinumaba ieteicamā deva[£] N = 322
Klīniska remisija*	5%	16% ^a
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga terapija gan ar TNF, gan vedolizumabu	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klīniska atbildes reakcija[§]	31%	62% ^a
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga terapija gan ar TNF, gan vedolizumabu	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Gļotādas sadzīšana[†]	14%	27% ^a
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomātiska remisija[‡]	23%	45% ^b
Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas sadzīšana[‡]	8%	21% ^b

[£] Ustekinumaba infūzijas deva, izmantojot 1. tabulā norādīto ķermeņa masai pielāgoto dozēšanas shēmu.

* Klīniska remisija ir definēta kā vērtējums pēc Meijo skalas ≤ 2 punkti un neviens atsevišķais apakšvērtējums nav > 1.

§ Klīniska atbildes reakcija ir definēta kā sākotnējā Meijo vērtējuma samazinājums par ≥ 30% un ≥ 3 punktiem un sākotnējā vērtējuma pēc rektālās asiņošanas apakšskalas samazinājums par ≥ 1 vai vērtējums 0 vai 1 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas.

¥ TNFα antagonists un/vai vedolizumabs.

† Gļotādas sadzīšana ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc Meijo endoskopiskās apakšskalas.

‡ Simptomātiska remisija ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc Meijo vēdera izejas biežuma apakšskalas un 0 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas.

‡ Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas sadzīšana ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc vēdera izejas biežuma apakšskalas, 0 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas un 0 vai 1 pēc endoskopiskās apakšskalas.

^a p < 0,001.

^b Nomināli ticams (p < 0,001).

^c Nomināli ticams (p < 0,05).

UNIFI-M pētījumā vērtēja 523 pacientus, kuri sasniegta klīnisku atbildes reakciju pēc vienreizējas ustekinumaba i.v. ievadīšanas UNIFI-I pētījumā. Pacientus randomizēja subkutānai balstterapijai ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām vai ar placebo

44 nedēļas (informāciju par ieteicamām balstterapijas devām skatīt Eksunbi šķīduma injekcijām pilnšīrcē ZA 4.2. apakšpunktā).

Klīniska remisija 44. nedēļā abās ustekinumaba grupās bija nozīmīgi lielākai pacientu daļai nekā placebo grupā (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. UNIFI-M galveno efektivitātes rādītāju kopsavilkums (44. nedēļa; 52 nedēļas kopš indukcijas devas lietošanas sākuma)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 176	90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 172
Klīniska remisija**	24%	44% ^a	38% ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga terapija gan ar TNF, gan vedolizumabu	15% (4/27)	38% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Klīniskas atbildes reakcijas saglabāšanās līdz 44. nedēļai [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošana [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga terapija gan ar TNF, gan vedolizumabu	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Gļotādas sadzīšana [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Klīniskas remisijas saglabāšanās līdz 44. nedēļai [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klīniska remisija bez kortikosteroidu lietošanas ^e	23%	42% ^a	38% ^b
Ilgstoša remisija ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Simptomātiska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas sadzīšana [†]	28%	48% ^c	41% ^d

-
- * Pēc atbildes reakcijas pret i.v. ievadītu ustekinumabu.
 - ** Klīniska remisija ir definēta kā vērtējums pēc Meijo skalas ≤ 2 punkti un neviens atsevišķais apakšvērtējums nav > 1 .
 - § Klīniska atbildes reakcija ir definēta kā sākotnējā Meijo vērtējuma samazinājums par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem un sākotnējā vērtējuma pēc rektālās asiņošanas apakšskalas samazinājums par ≥ 1 vai vērtējums 0 vai 1 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas.
 - ¥ TNF α antagonists un/vai vedolizumabs.
 - † Ģlotādas sadzīšana ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc Meijo endoskopiskās apakšskalas.
 - £ Klīniskas remisijas saglabāšanās līdz 44. nedēļai tika definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju, lietojot balstterapiju, no pētījuma sākuma līdz 44. nedēļai starp pacientiem ar klīnisku remisiju balstterapijas uzsākšanas laikā.
 - € Klīniska remisija bez kortikosteroīdu lietošanas ir definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas 44. nedēļā.
 - ! Ilgstoša remisija ir definēta kā daļēja remisija pēc Meijo kritērijiem $\geq 80\%$ vizīšu pirms 44. nedēļas un kā daļēja remisija pēc Meijo kritērijiem pēdējā vizītē (44. nedēļā).
 - ‡ Simptomātiska remisija ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc Meijo vēdera izejas biežuma apakšskalas un 0 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas.
 - ‡ Kombinēta simptomātiska remisija un ģlotādas sadzīšana ir definēta kā vērtējums 0 vai 1 pēc vēdera izejas biežuma apakšskalas, 0 pēc rektālās asiņošanas apakšskalas un 0 vai 1 pēc endoskopiskās apakšskalas.
 - a $p < 0,001$.
 - b $p < 0,05$.
 - c Nomināli ticams ($p < 0,001$).
 - d Nomināli ticams ($p < 0,05$).
 - e Nav statistiski ticami.

Labvēlīgu ustekinumaba ietekmi uz klīnisko atbildes reakciju, ģlotādas sadzīšanu un klīnisko remisiju novēroja indukcijas un balstterapijas gadījumā gan pacientiem, kuriem bija neveiksmīga tradicionālā terapija, bet ne bioloģisko zāļu terapija, gan pacientiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga vismaz viena TNF α antagonista terapija, tai skaitā pacientiem, kuriem primāri nebija atbildes reakcijas uz TNF α antagonista terapiju. Labvēlīgu ietekmi novēroja arī indukcijas terapijas gadījumā pacientiem, kuriem iepriekš bija neveiksmīga vismaz viena TNF α antagonista terapija un vedolizumaba lietošana, taču pacientu skaits šajā apakšgrupā bija pārāk mazs, lai izdarītu noteiktus secinājumus par labvēlīgo ietekmi šajā grupā balstterapijas laikā.

Pacienti ar atbildes reakciju uz ustekinumaba indukcijas terapiju 16. nedēļā

Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem, kuriem UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 8. nedēļā s.c. ievadīja 90 mg ustekinumaba (36% pacientu). No šiem pacientiem 9% pacientu, kuri sākotnēji bija randomizēti ieteicamās indukcijas devas lietošanai, sasniedza klīnisku remisiju, un 58% sasniedza klīnisku atbildes reakciju 16. nedēļā.

Pacientus, kuriem nebija klīniskas atbildes reakcijas uz ustekinumaba indukcijas terapiju UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā, bet bija atbildes reakcija 16. nedēļā (157 pacientus), iekļāva UNIFI-M pētījuma nerandomizētajā daļā, un viņi turpināja saņemt balstdevu ik pēc 8 nedēļām; no šiem pacientiem lielākajai daļai (62%) saglabājās atbildes reakcija un 30% sasniedza remisiju 44. nedēļā.

Pētījuma pagarinājums

Pacienti, kuri līdz 44. nedēļai bija pabeiguši dalību pētījumā UNIFI, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. No 400 pētījuma pagarinājumā iekļautajiem un ik pēc 8 vai 12 nedēļām ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem, simptomātiska remisija pacientiem, kuriem bija nesekmīga konvencionālā terapija (bet ne bioloģiskas izcelsmes zāļu terapija), un pacientiem, kuriem bija nesekmīga bioloģiskas izcelsmes zāļu terapija, ieskaitot tos, kuriem bija nesekmīga anti-TNF un vedolizumaba terapija, kopumā saglabājās līdz 200. nedēļai. Četrus gadus ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem, kuri balstterapijas 200. nedēļā bija novērtēti pēc pilnās Meijo skalas, attiecīgi 74,2 % (69/93) un 68,3 % (41/60) pacientu bija saglabājušās sadzījušās ģlotādas un klīniska remisija.

Drošuma analīzē, iekļaujot 457 pacientus (1289,9 persongadi), kuri bija novēroti līdz 220 nedēļām, drošuma profils 44.–220. nedēļā bija līdzīgs tam, kas novērots līdz 44. nedēļai.

Šajā pētījuma pagarinājumā līdz 4 gadiem, ārstējot pacientus ar čūlaino kolītu, jaunas bažas par drošumu netika konstatētas.

Endoskopiskās ainas normalizēšanās

Endoskopiskās ainas normalizēšanās bija definēta kā vērtējums 0 pēc Meijo endoskopiskās apakšskalas un UNIFI-I pētījumā to novēroja jau 8. nedēļā. UNIFI-M pētījumā 44. nedēļā to sasniedza 24% un 29% pacientu, kurus ar ustekinumabu ārstēja attiecīgi ik pēc 12 vai 8 nedēļām, salīdzinot ar 18% pacientu placebo grupā.

Histoloģiska un histoloģiski endoskopiska gļotādas sadzīšana

Histoloģisko sadzīšanu (kas definēta kā neitrofilo leukocītu infiltrācija < 5% kriptu, nav kriptu sabrukšanas pazīmju un nav eroziju, čūlu vai granulācijas audu) vērtēja UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā un UNIFI-M pētījuma 44. nedēļā. 8. nedēļā pēc vienreizējas intravenozi ievadītas indukcijas devas ieteicamās devas grupā histoloģiska sadzīšana (36%) bija panākta nozīmīgi lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (22%). 44. nedēļā novēroja šīs ietekmes saglabāšanos, histoloģisku sadzīšanu ustekinumaba grupās iekļautajiem pacientiem, kuriem šīs zāles lietoja ik pēc 12 nedēļām (54%) un ik pēc 8 nedēļām (59%), novēroja biežāk nekā placebo grupā (33%).

Kombinēto mērķa kritēriju, kas ietver histoloģisku un endoskopisku gļotādas sadzīšanu, kas definēta kā gļotādas sadzīšana un histoloģiska sadzīšana, vērtēja UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā un UNIFI-M pētījuma 44. nedēļā. Pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu ieteicamajā devā, 8. nedēļā ustekinumaba grupā konstatēja nozīmīgu histoloģiskas un endoskopiskas gļotādas sadzīšanas mērķa kritērija uzlabošanos (18%) salīdzinājumā ar placebo grupu (9%). 44. nedēļā novēroja šīs ietekmes saglabāšanos, histoloģiski endoskopisku gļotādas sadzīšanu ustekinumaba grupās iekļautajiem pacientiem, kuriem šīs zāles lietoja ik pēc 12 nedēļām (39%) un ik pēc 8 nedēļām (46%), novēroja biežāk nekā placebo grupā (24%).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes vērtēšanai izmantoja Iekaisīgu zarnu slimību anketu (IBDQ; *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), SF-36 un EuroQoL-5D (EQ-5D) anketas.

UNIFI-I pētījuma 8. nedēļā pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, salīdzinājumā ar placebo konstatēja nozīmīgi lielāku un klīniski būtisku IBDQ kopējā vērtējuma, EQ-5D un EQ-5D VAS, SF-36 garīgās komponentes kopējā vērtējuma un SF-36 fiziskās komponentes kopējā vērtējuma uzlabošanos. UNIFI-M pētījumā ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem šī uzlabošanās saglabājās līdz 44. nedēļai. Pēc anketas IBDQ un SF-36 noteiktā ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās pagarinājuma periodā kopumā saglabājās līdz 200. nedēļai.

Pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, salīdzinājumā ar tiem, kuri saņēma placebo, nozīmīgi uzlabojās darba produktivitāte, vērtējot pēc izteiktākas vispārējo darba un aktivitāšu traucējumu samazināšanās atbilstoši WPAI-GH anketas datiem.

Hospitalizācija un ar čūlaino kolītu saistītas operācijas

Līdz UNIFI-I pētījuma 8. nedēļai ustekinumaba ieteicamās devas grupā pētāmo personu, kuras hospitalizētas saistībā ar čūlaino kolītu, īpatsvars (1,6%, 5/322) bija nozīmīgi mazāks nekā placebo grupā (4,4%, 14/319), un ar čūlaino kolītu saistīta operācija nebija veikta nevienai pētāmajai personai, kura saņēma ustekinumabu ieteicamā indukcijas devā, salīdzinot ar 0,6% (2/319) pētāmo personu placebo grupā.

Līdz UNIFI-M pētījuma 44. nedēļai pētāmajām personām kombinētajā ustekinumaba grupā novēroja nozīmīgi mazāku ar čūlaino kolītu saistītu hospitalizācijas gadījumu skaitu (2,0%, 7/348) nekā placebo grupā iekļautajām pētāmajām personām (5,7%, 10/175). Līdz 44. nedēļai ar čūlaino kolītu saistīta operācija ustekinumaba grupā tika veikta skaitliski mazāk pētāmo personu (0,6%, 2/348) nekā placebo grupā (1,7%, 3/175).

Imunogenitāte

Ustekinumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret ustekinumabu, un lielākā daļa no tām ir neitralizējošas. Antivielu veidošanās pret ustekinumabu saistīta ar pastiprinātu ustekinumaba klīrensu pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu. Efektivitātes samazināšanās netika novērota. Nav acīmredzamas saistības starp antivielu pret ustekinumabu rašanos un reakcijām injekcijas vietā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt ustekinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās Krona slimības un čūlainā kolīta indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Laika mediāna, lai sasniegtu maksimālo koncentrāciju serumā (t_{max}) pēc vienas 90 mg devas subkutānas ievadīšanas veseliem cilvēkiem, bija 8,5 dienas. Ustekinumaba t_{max} mediānas vērtības pēc vienas 45 mg vai 90 mg devas subkutānas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija salīdzināmas ar veseliem cilvēkiem novērotajām vērtībām.

Tika aplēsts, ka pacientiem ar psoriāzi absolūtā ustekinumaba biopieejamība pēc vienas subkutānas ievadīšanas ir 57,2%.

Izkliede

Izkliedes tilpuma mediāna terminālās fāzes laikā (V_z) pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 57 līdz 83 ml/kg.

Biotransformācija

Precīzs ustekinumaba metabolisma ceļš nav zināms.

Eliminācija

Sistēmiskā klīrensa (CL) mediāna pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 1,99 līdz 2,34 ml/dienā/kg. Ustekinumaba eliminācijas pusperioda mediāna ($t_{1/2}$) pacientiem ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu bija aptuveni 3 nedēļas, un visos psoriāzes un psoriātiskā artrīta pētījumos bija robežās no 15 līdz 32 dienām. Populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar psoriāzi šķietamais klīrenss (CL/F) un šķietamais izkliedes tilpums (V/F) bija attiecīgi 0,465 l dienā un 15,7 l. Ustekinumaba CL/F neietekmēja dzimums. Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka pacientiem, kuriem pārbaudē atklātas antivielas pret ustekinumabu, ir nosliece uz lielāku ustekinumaba klīrensu.

Devas linearitāte

Pacientiem ar psoriāzi pēc vienas intravenozas ievadīšanas devā no 0,09 mg/kg līdz 4,5 mg/kg vai pēc vienas subkutānas ievadīšanas devā no aptuveni 24 mg līdz 240 mg ustekinumaba sistēmiskā iedarbība (C_{max} un AUC) palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Viena deva, salīdzinot ar vairākām devām

Pēc vienas vai vairākkārtēju ustekinumaba subkutānu devu ievadīšanas seruma koncentrācijas-laika profils parasti bija prognozējams. Pacientiem ar psoriāzi pēc sākotnējām subkutānām devām 0. un 4. nedēļā, kam sekoja devas ievadīšana ik pēc 12 nedēļām, ustekinumaba līdzsvara koncentrācija serumā tika sasniegta 28. nedēļā. Līdzsvara koncentrācijas mediāna pirms nākamās devas ievadīšanas bija robežās no 0,21 µg/ml līdz 0,26 µg/ml (45 mg devai) un no 0,47 µg/ml līdz 0,49 µg/ml (90 mg devai). Ievadot subkutāni ik pēc 12 nedēļām, acīmredzamu ustekinumaba seruma koncentrācijas akumulēšanos laika gaitā nenovēroja.

Pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu pēc intravenozas ~6 mg/kg lielas devas no 8. nedēļas ik pēc 8 vai 12 nedēļām tika ievadīta subkutāna uzturošā deva – 90 mg ustekinumaba. Ustekinumaba līdzsvara koncentrācija tika sasniegta līdz ar otrās uzturošās devas sākumu. Pacientiem ar Krona slimību zemākās koncentrācijas līdzsvara fāzē mediāna bija robežās no 1,97 µg/ml līdz 2,24 µg/ml, ja 90 mg ustekinumaba lietoja ik pēc 8 nedēļām, un no 0,61 µg/ml līdz 0,76 µg/ml, ja 90 mg ustekinumaba lietoja ik pēc 12 nedēļām. Pacientiem ar čūlaino kolītu zemākās koncentrācijas līdzsvara fāzē mediāna bija robežās no 2,69 µg/ml līdz 3,09 µg/ml, ja 90 mg ustekinumaba lietoja ik pēc 8 nedēļām, un no 0,92 µg/ml līdz 1,19 µg/ml, ja 90 mg ustekinumaba lietoja ik pēc 12 nedēļām. Zemākā ustekinumaba koncentrācija līdzsvara fāzē, lietojot 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām,

bija saistīta ar labākiem klīniskās remisijas rādītājiem nekā zemākā koncentrācija līdzsvara fāzē, lietojot 90 mg ik pēc 12 nedēļām.

Kermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus par pacientiem, kuriem ir psoriāze, visnozīmīgākais mainīgais, kas ietekmēja ustekinumaba klīrensu, bija ķermeņa masa. Vidējais CL/F pacientiem, kuru ķermeņa masa bija > 100 kg, bija par aptuveni 55% lielāks nekā pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≤ 100 kg. Vidējais V/F pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg bija par aptuveni 37% lielāks nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 100 kg. Vidējā ustekinumaba koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar lielāku ķermeņa masu (> 100 kg) 90 mg grupā bija salīdzināma ar atbilstošo koncentrāciju serumā pacientiem ar mazāku ķermeņa masu (≤ 100 kg) 45 mg grupā. Līdzīgi rezultāti tika iegūti populācijas farmakokinētikas apstiprinošā analīzē, izmantojot datus par pacientiem ar psoriātisku artrītu.

Lietošanas biežuma pielāgošana

Starp pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu, pamatojoties uz novērotajiem datiem un populācijas FK analīzēm, randomizētām pētāmām personām, kurām bija zudusi atbildes reakcija uz terapiju, laika gaitā bija zemāka ustekinumaba koncentrācija serumā nekā pētāmām personām, kurām nebija zudusi atbildes reakcija. Krona slimības gadījumā devas pielāgošana no 90 mg ik pēc 12 nedēļām līdz 90 mg ik pēc 8 nedēļām bija saistīta ar ustekinumaba minimālās koncentrācijas serumā paaugstināšanos un pavadošu efektivitātes palielināšanos. Čūlainā kolīta gadījumā uz populācijas FK modeli balstītas simulācijas pierādīja, ka, pielāgojot devu no 90 mg ik pēc 12 nedēļām līdz 90 mg ik pēc 8 nedēļām, varētu sagaidīt ustekinumaba minimālās koncentrācijas līdzsvara fāzē paaugstināšanos 3 reizes. Turklāt, pamatojoties uz klīniskā pētījuma datiem pacientiem ar čūlaino kolītu, konstatēja pozitīvu kopējās iedarbības un atbildes reakcijas saistību ar minimālo koncentrāciju, klīnisku remisiju un gļotādas sadzīšanu.

Īpašas pacientu grupas

Farmakokinētikas datu par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav. Gados vecāku pacientu grupā specifiski pētījumi nav veikti.

Ustekinumaba farmakokinētika kopumā bija līdzīga aziātiem un pārējiem pacientiem ar psoriāzi un čūlaino kolītu.

Pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu ustekinumaba klīrensa atšķirības ietekmēja ķermeņa masa, albumīnu līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, lai gan ķermeņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmēja izkliedes tilpumu. Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja arī C reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti vai citi). Šo mainīgo ietekme bija ±20% robežās no atbilstošā FK parametra raksturīgās vai atsaucēs vērtības, tādējādi šo mainīgo dēļ deva nav jāpielāgo. Imūnmodulatoru vienlaicīgai lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz ustekinumaba sadalījumu.

Populācijas farmakokinētikas analīzē nebija liecību par tabakas vai alkohola ietekmi uz ustekinumaba farmakokinētiku.

Ustekinumaba koncentrācija serumā pediatriem pacientiem ar psoriāzi 6-17 gadu vecumā, kas ārstēti ar ieteikto, pēc ķermeņa masas aprēķināto devu, bija kopumā salīdzināma ar koncentrāciju pieaugušo psoriāzes slimnieku populācijā, kas ārstēti ar pieaugušo devu. Ustekinumaba koncentrācija serumā pediatriem 12-17 gadus veciem (CADMUS) pacientiem ar psoriāzi, kas tika ārstēti ar pusi no ieteiktās devas, aprēķinātas pēc ķermeņa masas, kopumā bija mazāka nekā pieaugušajiem.

CYP450 enzīmu regulēšana

IL-12 vai IL-23 ietekme uz CYP450 enzīmu regulēšanu tika vērtēta pētījumā *in vitro*, izmantojot cilvēka hepatocītus, un tika noskaidrots, ka IL-12 un/vai IL-23 10 ng/ml koncentrācijā neietekmē cilvēka CYP450 enzīmu (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4; skatīt 4.5. apakšpunktu) aktivitāti.

Atklāts 1. fāzes zāļu mijiedarbības pētījums CNT01275CRD1003 veikts, lai novērtētu ustekinumaba ietekmi uz citohroma P450 enzīmu aktivitāti pēc indukcijas un uzturošo devu lietošanas pacientiem ar aktīvu Krona slimību (n = 18). Lietojot vienlaicīgi ar ustekinumabu apstiprinātās ieteicamās devās pacientiem ar Krona slimību nenovēroja klīniski nozīmīgas kofeīna (CYP1A2 substrāts), varfarīna (CYP2C9 substrāts), omeprazola (CYP2C19 substrāts), dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāts) vai midazolāma (CYP3A4 substrāts) iedarbības izmaiņas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti neliecina par īpašu risku (piemēram, orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *cynomolgus* mērķķīmēm netika novērota ne nevēlama ietekme uz tēviņu auglības rādītājiem, ne iedzimti defekti vai toksiska ietekme uz attīstību. Izmantojot pielīdzināmu antivielu pret IL-12/23, pelēm netika novērota nevēlama ietekme uz mātiņu auglības rādītājiem.

Dzīvnieku pētījumos devu līmeņi bija aptuveni 45 reizes lielāki nekā lielākā līdzvērtīgā pacientiem ar psoriāzi paredzētā ievadāmā deva, un mērķķīmēm tā radīja maksimālo koncentrāciju serumā, kas bija vairāk nekā 100 reižu augstāka nekā cilvēkiem novērotā.

Kancerogenitātes pētījumi ar ustekinumabu nav veikti, jo trūkst atbilstošu antivielas modeļu bez krusteniskas reaktivitātes pret graužēju IL-12/23 p40.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Eksunbi 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
24 mēneši

Eksunbi 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
24 mēneši

Atsevišķas Eksunbi pilnšļircēs drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk par 1 mēneša vienu periodu, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšļirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja. Šī perioda beigās produktu drīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Šļirce jāizmet, ja tā netiek izlietota 1 mēneša laikā, glabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja nepieciešams, atsevišķas pilnšļircēs drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C (skatīt

6.3. apakšpunktā).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Eksunbi 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,5 ml šķīduma I klases stikla šļircē (1 ml) ar fiksētu nerūsējošā tērauda adatu un adatas uzgali, kura sastāvā ir gumija, un ar brombutila gumijas virzuļa aizturi. Šļircei ir pasīvs drošības aizsargs.

Eksunbi 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīduma I klases stikla šļircē (1 ml) ar fiksētu nerūsējošā tērauda adatu un adatas uzgali, kura sastāvā ir gumija, un ar brombutila gumijas virzuļa aizturi. Šļircei ir pasīvs drošības aizsargs.

Eksunbi pieejamas iepakojumā pa 1 pilnšļircei.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumu Eksunbi flakonā vai pilnšļircē nedrīkst sakratīt. Pirms subkutānas ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens un var saturēt dažas mazas, caurspīdīgas vai baltas proteīnu daļiņas. Proteīnu šķīdumiem šāds izskats nav neparasts. Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai kļuvis duļķains, vai arī ja tajā ir svešas daļiņas. Pirms lietošanas Eksunbi jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (tas prasa apmēram pusstundu). Sīkāki norādījumi par lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā.

Eksunbi nesatur konservantus, tādēļ neizlietotās zāles, kas palikušas šļircē, nedrīkst lietot. Eksunbi tiek piegādātas sterilā vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Šļirci nekādā gadījumā nedrīkst lietot atkārtoti. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Eksunbi 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/24/1858/001

Eksunbi 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/24/1858/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: GGGG. gada DD. mēnesis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS (-I)
UN RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS (-I) UN RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiskās aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg, 2860
Dānija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10,
2616 LR Delft
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašmekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (130 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eksunbi 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ustekinumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 26 ml flakons satur 130 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, metionīns, nātrija edetāts, saharoze, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
130 mg/26 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1858/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMA TEKSTS (130 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Eksunbi 130 mg koncentrāts infūzijām
ustekinumabum

2. LIETOŠANAS VEIDS

I.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nesakrātīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

130 mg/26 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ PILNŠĪRCES KASTĪTES (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eksunbi 45 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
ustekinumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,5 ml pilnšīrce satur 45 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E 433), saharoze, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē
45 mg/0,5 ml
1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Uzrakstīt datumu, kad izņemts no ledusskapja.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk par 1 mēneša vienu periodu, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1858/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Eksunbi 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĪRCES MARKĒJUMA TEKSTS (45 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Eksunbi 45 mg injekcijām
ustekinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

45 mg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ PILNŠĪRCES KASTĪTES (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eksunbi 90 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
ustekinumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pilnšīrce satur 90 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E 433), saharoze, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē
90 mg/1 ml
1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Uzrakstīt datumu, kad izņemts no ledusskapja.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk par 1 mēneša vienu periodu, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1858/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Eksunbi 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES MARKĒJUMA TEKSTS (90 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Eksunbi 90 mg injekcijām
ustekinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

90 mg/1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eksunbi 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ustekinumabum

- ▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eksunbi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eksunbi lietošanas
3. Kā lietot Eksunbi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eksunbi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eksunbi un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Eksunbi

Eksunbi satur aktīvo vielu “ustekinumabu” – monoklonālu antivielu. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas organismā atpazīst noteiktas olbaltumvielas un ar tām specifiski saistās.

Eksunbi pieder zāļu grupai, ko sauc par “imūnsupresantiem”. Šo zāļu iedarbība vājina attiecīgu imūnās sistēmas daļu.

Kādam nolūkam lieto Eksunbi

Eksunbi lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība pieaugušajiem;
- vidēji smags līdz smags čūlainais kolīts pieaugušajiem.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Krona slimības gadījumā vispirms lieto citas zāles. Ja atbildes reakcija uz tām nav pietiekami laba vai ja ir to nepanesamība, Jums var lietot Eksunbi, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms dos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var tikt ievadīta Eksunbi slimības pazīmju un simptomu mazināšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Eksunbi lietošanas

Nelietojiet Eksunbi šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija pret ustekinumabu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Ja Jums ir aktīva infekcija**, kuru Jūsu ārsts uzskata par nozīmīgu.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Eksunbi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Eksunbi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Pirms ārstēšanas ārsts novērtēs Jūsu veselības stāvokli. Pārliecinieties, ka esat pastāstījis savam ārstam pirms ārstēšanas par visām Jūsu slimībām. Pastāstiet savam ārstam arī par to, ka nesen esat ticis ar kādu, kuram varētu būt tuberkuloze. Pirms Eksunbi lietošanas ārsts Jūs izmeklēs, kā arī pārbaudīs attiecībā uz tuberkulozi. Ja ārstam šķitīs, ka Jums ir iespējama tuberkuloze, Jums var nozīmēt zāles tās ārstēšanai.

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

Eksunbi lietošana var izraisīt nopietnas blakusparādības, tajā skaitā alerģiskas reakcijas un infekcijas. Eksunbi lietošanas laikā Jums jābūt uzmanīgam attiecībā uz dažām slimības pazīmēm. Pilnīgu šo blakusparādību sarakstu skatīt 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”.

Pirms Eksunbi lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

- **Jums jebkad ir bijusi alerģiska reakcija** pret ustekinumabu. Ja neesat pārliecināts, jautājiet savam ārstam;
- **Jums kādreiz ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, ustekinumabs, vājina imūnās sistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- **Jūsu psoriāze ir ārstēta ar citām bioloģiskās izcelsmes zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti ir injicējamas)**, jo var palielināties vēža risks;
- **Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija vai ja Jums ir jebkādas patoloģiskas atveres ādā (fistulas);**
- **Jums ir jauni vai izmainīti bojājumi** psoriāzes skartajās vai slimības neskartajās ādas zonās;
- **Jūsu psoriāze un/vai psoriātiskais artrīts tiek ārstēts jebkādā citā veidā**, piemēram, ar citu līdzekli, kas nomāc imūno sistēmu, vai fototerapijas palīdzību (kad Jūsu ķermenis tiek apstarots ar noteikta veida ultravioletajiem (UV) stariem). Arī šie ārstēšanas veidi var daļēji vājināt imūno sistēmu. Vienlaicīga šo ārstēšanas veidu un ustekinumaba lietošana nav pētīta. Tomēr ir iespējams, ka vienlaicīga dažādu ārstēšanas veidu izmantošana var palielināt ar vājāku imūnās sistēmas darbību saistītu slimību iespēju;
- **Jums pašlaik vai jebkad agrāk ir izdarītas injekcijas alerģiju ārstēšanai**, jo nav zināms, vai ustekinumabs var to ietekmēt;
- **esat vismaz 65 gadus vecs**, jo Jums vieglāk var rasties infekcijas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētiem apgalvojumiem attiecas uz Jums, pirms Eksunbi terapijas uzsākšanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Dažiem pacientiem ustekinumaba terapijas laikā ir bijušas vilkēdei līdzīgas reakcijas, kas ietver ādas vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu. Ja Jums rodas sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi, dažkārt ar tumšākām malām, ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, vai ja šādi izsitumi ir vienlaikus ar locītavu sāpēm, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Miokarda infarkts un insults

Pētījuma laikā ar ustekinumabu ārstētajiem psoriāzes pacientiem ir novēroti miokarda infarkta un insulta gadījumi. Ārsts Jūs regulāri pārbaudīs attiecībā uz sirds slimības un insulta risku, lai to piemērotā veidā novērstu. Ja Jums rodas sāpes krūtīs, vienas ķermeņa puses vājums vai patoloģiskas sajūtas, mīmikas muskuļu paralīze vai runas, vai redzes traucējumi, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Bērni un pusaudži

Ustekinumabu nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam, kam ir Krona slimība vai čūlainais kolīts, jo šajā vecuma grupā tās lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Eksunbi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot kādas citas zāles;

- ja Jums nesen bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Eksunbi lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek lietota pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka esat ārstēta ar Eksunbi. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums var būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, lielāks iedzimtu defektu risks nav novērots, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tādēļ grūtniecības laikā no ustekinumaba lietošanas ieteicams izvairīties.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un jālieto atbilstoša kontracepcija, kamēr lietojat ustekinumabu un vismaz 15 nedēļas pēc ustekinumaba lietošanas beigām.
- Ustekinumabs var šķērsot vēl nedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Eksunbi, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkura vakcīna, ir būtiski informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā esat saņēmusi Eksunbi. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīna (tiek lietota pret tuberkulozi), ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.
- Ustekinumabs var izdalīties mātes pienā nelielā daudzumā. Konsultējieties ar savu ārstu, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Jums kopā ar savu ārstu jālemj par to, vai barot bērnu ar krūti, vai lietot ustekinumabu – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ustekinumabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Eksunbi satur nātriju

Eksunbi satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr pirms ievadīšanas Eksunbi tiek sajauktas ar nātriju saturošu šķīdumu. Aprunājieties ar ārstu, ja ievērojat diētu ar mazu sāls saturu.

Eksunbi satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 10,4 mg polisorbāta 80 (E433) katrā flakonā (30 ml), kas ir līdzvērtīgi 10,4 mg/26 ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Eksunbi

Eksunbi paredzēts lietošanai Krona slimības vai čūlainā kolīta diagnosticēšanā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

Eksunbi 130 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai Jums ievadīs Jūsu ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija) vismaz vienas stundas garumā. Pārrunājiet ar ārstu, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad būs jāierodas uz pārbaudēm.

Cik daudz Eksunbi ievada

Ārsts noteiks, cik daudz Eksunbi Jums jāsaņem un cik ilgi tas jāievada.

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

- Ārsts noteiks Jums ieteicamo intravenozās infūzijas devu atkarībā no Jūsu ķermeņa masas.

Jūsu ķermeņa masa	Deva
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg līdz ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- 8 nedēļas pēc intravenozās sākumdevas Jūs saņemsiet nākamo devu – 90 mg Eksunbi, ko ievadīs injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija), un tā ik pēc 12 nedēļām.

Kā Eksunbi ievada

- Pirmo Eksunbi devu Krona slimības vai čūlainā kolīta ārstēšanai ievada ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija).

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par Eksunbi lietošanu.

Ja esat aizmirsis lietot Eksunbi

Ja aizmirstat vai izlaižat devas saņemšanas reizi, sazinieties ar ārstu, lai vienotos par citu apmeklējuma laiku.

Ja pārtraucat lietot Eksunbi

Ustekinumaba lietošanu pārtraukt nav bīstami. Taču tad, ja pārtrauksiet lietošanu, simptomi Jums var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības, kuru dēļ var būt nepieciešama steidzama ārstēšana.

Alerģiskas reakcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Ja ievērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

- Ustekinumaba lietotājiem nopietnas alerģiskas reakcijas (“anafilakse”) ir reti (tās iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem). Pazīmes ir:
 - apgrūtināta elpošana vai rīšana;
 - zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai apdullumu;
 - sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska.
- Biežas alerģiskas reakcijas pazīmes ir ādas izsitumi vai nātrene (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Ar infūziju saistītas reakcijas – ja Jums ārstē Krona slimību vai čūlaino kolītu, pirmā ustekinumaba deva tiek ievadīta pilienvēdā caur sistēmu vēnā (intravenoza infūzija). Dažiem pacientiem infūzijas laikā ir bijušas nopietnas alerģiskas reakcijas.

Retos gadījumos ziņots par alerģiskām plaušu reakcijām un plaušu iekaisumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar ustekinumabu. Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā klepus, elpas trūkums un drudzis.

Ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija, ārsts var nolemt, ka turpmāk Jūs nedrīkstat lietot Eksunbi.

Infekcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Ja ievērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

- Bieži novēro deguna vai rīkles infekcijas un parasto saaukstēšanos (iespējama ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);

- retāk novēro elpceļu infekcijas (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- retāk novēro zemādas audu iekaisumu ("celulīts") (iespējams 1 no 100 cilvēkiem);
- retāk novēro jostas rozi – sāpīgus izsitumus ar pūslīšiem (iespējami 1 no 100 cilvēkiem).

Ustekinumabs var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var būt infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (arī tuberkulozes baktērijas) vai parazīti, tostarp infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportūnistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir bijušas oportūnistiskas infekcijas galvas smadzenēs (encefalīts, meningīts), plaušās un acīs.

Ustekinumaba lietošanas laikā Jums jāuzmanās, ja pamanāt infekcijas pazīmes. Tās ir:

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, svīšana nakts laikā, ķermeņa masas samazināšanās;
- noguruma sajūta vai elpas trūkums, kā arī nepārejošs klepus;
- silta, sarkana un sāpīga āda vai sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā;
- caureja;
- redzes traucējumi vai zudums;
- galvassāpes, kakla stīvums, jutība pret gaismu, slikta dūša vai apjukums.

Ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam. Šīs pazīmes var liecināt, piemēram, par elpceļu, ādas infekcijām, jostas rozi vai oportūnistiskām infekcijām, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Jūsu ārsts var nolemt, ka nedrīkst lietot ustekinumabu, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta savam ārstam arī par to, ka Jums ir kādas vaļējas brūces vai iekaisumi, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā var būt smagu ādas slimību – psoriātiskās eritrodermijas vai eksfoliatīvā dermatīta – simptomi. Ja Jums rodas jebkura no šīm pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana;
- noguruma sajūta;
- reibona sajūta;
- galvassāpes;
- nieze;
- muguras, muskuļu vai locītavu sāpes;
- rīkles iekaisums;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- deguna blakusdobumu infekcija.

Retākas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- aizlikts deguns;
- asiņošana, zilumu rašanās, sacietējumi, tūska un nieze injekcijas vietā;
- nespēks;
- plakstiņa noslīdējums un nokārušies muskuļi vienā sejas pusē ("sejas paralīze" jeb "Bella paralīze"). Parasti šīs parādības ir pārejošas;

- psoriāzes pārmaiņas ar apsārtumu un jauniem, sīkiem, dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- akne.

Retas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, un šie simptomi var izpausties ar niezi un sāpēm (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu pārmaiņas (psoriātiskā eritrodermija);
- sīko asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem, sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpes (vaskulīts).

Ļoti retas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēku):

- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, vienlaikus ar locītavu sāpēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eksunbi

- Eksunbi 130 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai lieto slimnīcā vai klīnikā, un pacientiem nav nepieciešams uzglabāt vai rīkoties ar to.
- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Eksunbi flakonus nedrīkst sakratīt. Ilgstoša intensīva kratīšana var bojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc "Derīgs līdz"/"EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas svešas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktā "Eksunbi ārējais izskats un iepakojuma saturs").
- Ja zināt vai uzskatāt, ka zāles varētu būt pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.
- Ja aizplombētais vāciņš ir salauzts.

Eksunbi paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā un šļircē atlikušais atšķaidītais šķīdums vai atlikušās neizlietotās zāles jāizmet saskaņā ar vietējiem noteikumiem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eksunbi satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katrs 26 ml flakons satur 130 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, metionīns, dinātrija edetāts, saharoze, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām.

Eksunbi ārējais izskats un iepakojums

Eksunbi ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 30 ml stikla flakonā. Katrs flakons satur 130 mg ustekinumaba 26 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL. B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Eksunbi koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida un jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Eksunbi flakonu skaitu atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu). Katrā 26 ml Eksunbi flakonā ir 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Eksunbi flakonus.
2. Paņemiet no 250 ml infūziju maisa un izlejiet tādu tilpumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma, kas atbilst pievienojamam Eksunbi tilpumam. (Uz katru nepieciešamo Eksunbi flakonu izlejiet 26 ml nātrija hlorīda: uz 2 flakoniem — izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem — izlejiet 78 ml, 4 flakoniem — 104 ml). Kā alternatīvu drīkst izmantot 0,45% nātrija hlorīda (fizioloģisko) šķīdumu injekcijām 250 ml infūziju maisā.
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Eksunbi un pievienojiet to 250 ml infūziju maisa saturam. Galīgajam tilpumam infūziju maisā jābūt 250 ml. Uzmanīgi sajauciet.
4. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet pēc atšķaidīšanas iegūto šķīdumu. Ja redzamas opalescējošas daļiņas, šķīdums ir mainījies krāsu vai tajā ir svešas daļiņas, nelietojiet to.
5. Atšķaidītais šķīdums jāievada vismaz vienas stundas garumā. Pēc koncentrāta atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz ne vēlāk kā pēc 72 stundām. Ja nepieciešams, atšķaidītu infūzijas šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā līdz 1 mēnesim un istabas temperatūrā līdz 30°C vēl 72 stundas, ieskaitot infūzijas laiku, pēc izņemšanas no ledusskapja.
6. Izmantojiet tikai infūziju komplektu ar iekšēju sterilu apirogēnu filtru, kam ir zema spēja saistīt proteīnus (poru izmērs 0,2 mikrometri).
7. Flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotās zāles jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

Uzglabāšana

Atšķaidītu infūzijas šķīdumu var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C līdz 72 stundām, ieskaitot infūzijas laiku. Ja nepieciešams, atšķaidītu infūzijas šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā līdz 1 mēnesim un istabas temperatūrā līdz 30°C vēl 72 stundas, ieskaitot infūzijas laiku, pēc izņemšanas no ledusskapja. Nesasaldēt.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eksunbi 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ustekinumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles. Ja esat māte, tēvs vai aprūpētājs, kas Eksunbi ievadīs bērnam, uzmanīgi izlasiet šo informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eksunbi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eksunbi lietošanas
3. Kā lietot Eksunbi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eksunbi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eksunbi un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Eksunbi

Eksunbi satur aktīvo vielu “ustekinumabu” – monoklonālu antivielu. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas organismā atpazīst noteiktas olbaltumvielas un ar tām specifiski saistās.

Eksunbi pieder zāļu grupai, ko sauc par “imūnsupresantiem”. Šo zāļu iedarbība vājina attiecīgu imūnās sistēmas daļu.

Kādam nolūkam lieto Eksunbi

Eksunbi lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- perēkļveida psoriāze – pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātisks artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība – pieaugušajiem;
- vidēji smags līdz smags čūlainais kolīts – pieaugušajiem.

Perēkļveida psoriāze

Perēkļveida psoriāze ir ādas slimība. Tā izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Eksunbi vājinās iekaisumu un pārējās šīs slimības pazīmes.

Eksunbi lieto pieaugušajiem ar vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi, kuri nevar lietot ciklosporīnu, metotreksātu vai izmantot fototerapiju, kā arī gadījumos, kad šie ārstēšanas veidi neiedarbojas.

Eksunbi lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir vidēji smaga līdz smaga

perēkļveida psoriāze un kuri nepanes fototerapiju vai cita veida sistēmisku terapiju, vai kuriem šāda ārstēšana neiedarbojas.

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir kopā ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums var nozīmēt Eksunbi, lai:

- samazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas;
- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu attīstību.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Krona slimības gadījumā vispirms lieto citas zāles. Ja atbildes reakcija uz tām nav pietiekami laba vai ja ir to nepanesamība, Jums var lietot Eksunbi, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jums vispirms dos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var tikt ievadīta Eksunbi slimības pazīmju un simptomu mazināšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Eksunbi lietošanas

Nelietojiet Eksunbi šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija pret ustekinumabu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Ja Jums ir aktīva infekcija**, kuru Jūsu ārsts uzskata par nozīmīgu.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Eksunbi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Eksunbi lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Pirms katras ārstēšanas reizes Jūsu ārsts novērtēs Jūsu veselības stāvokli. Pārliecinieties, ka esat pastāstījis savam ārstam pirms katras ārstēšanas reizes par visām Jūsu slimībām. Pastāstiet savam ārstam arī par to, ja nesen esat ticis ar kādu, kuram varētu būt tuberkuloze. Pirms Eksunbi lietošanas ārsts Jūs izmeklēs, kā arī pārbaudīs attiecībā uz tuberkulozi. Ja Jūsu ārstam šķitīs, ka Jums ir iespējama tuberkuloze, Jums var nozīmēt zāles tās ārstēšanai.

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

Eksunbi lietošana var izraisīt nopietnas blakusparādības, tajā skaitā alerģiskas reakcijas un infekcijas. Eksunbi lietošanas laikā Jums jābūt uzmanīgam attiecībā uz dažām slimības pazīmēm. Pilnīgu šo blakusparādību sarakstu skatīt 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”.

Pirms Eksunbi lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

- **Jums jebkad ir bijusi alerģiska reakcija pret ustekinumabu.** Ja neesat pārliecināts, jautājiet savam ārstam;
- **Jums kādreiz ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, ustekinumabs, vājina imūnās sistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- **Jūsu psoriāze ir ārstēta ar citām bioloģiskām izcelsmes zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti ir injicējamas)**, jo var palielināties vēža risks;
- **Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;**
- **Jums ir jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajās vai slimības neskartajās ādas zonās;**
- **Jūsu psoriāze un/vai psoriātisks artrīts tiek ārstēts jebkādā citā veidā**, piemēram, ar citu līdzekli, kas nomāc imūno sistēmu, vai fototerapijas palīdzību (kad Jūsu ķermenis tiek apstarots ar noteikta veida ultravioletajiem (UV) stariem). Arī šie ārstēšanas veidi var daļēji vājināt

imūno sistēmu. Vienlaicīga šo ārstēšanas veidu un ustekinumaba lietošana nav pētīta. Tomēr ir iespējams, ka vienlaicīga dažādu ārstēšanas veidu izmantošana var palielināt ar vājāku imūnās sistēmas darbību saistītu slimību iespēju;

- **Jums pašlaik vai jebkad agrāk ir izdarītas injekcijas alerģiju ārstēšanai**, jo nav zināms, vai ustekinumabs var to ietekmēt;
- **esat vismaz 65 gadus vecs**, jo Jums vieglāk var rasties infekcijas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētiem apgalvojumiem ir uz Jums attiecināms, pirms Eksunbi terapijas uzsākšanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Dažiem pacientiem ustekinumaba terapijas laikā ir bijušas vilkēdei līdzīgas reakcijas, kas ietver ādas vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu. Ja Jums rodas sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi, dažkārt ar tumšākām malām, ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, vai ja šādi izsitumi ir vienlaikus ar locītavu sāpēm, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Miokarda infarkts un insults

Pētījuma laikā ar ustekinumabu ārstētajiem psoriāzes pacientiem ir novēroti miokarda infarkta un insulta gadījumi. Ārsts Jūs regulāri pārbaudīs attiecībā uz sirds slimības un insulta risku, lai to piemērotā veidā novērstu. Ja Jums rodas sāpes krūtīs, vienas ķermeņa puses vājums vai patoloģiskas sajūtas, mīmikas muskuļu paralīze vai runas vai redzes traucējumi, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Bērni un pusaudži

Ustekinumabu nav ieteicams lietot bērniem līdz 6 gadu vecumam, kam ir psoriāze vai bērniem līdz 18 gadu vecumam, kam ir psoriātisks artrīts, Krona slimība, vai čūlainais kolīts, jo šajā vecuma grupā tās lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Eksunbi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot kādas citas zāles;
- ja Jums nesen bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Eksunbi lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek lietota pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka esat ārstēta ar Eksunbi. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums var būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, lielāks iedzimtu defektu risks nav novērots, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tādēļ grūtniecības laikā no ustekinumaba lietošanas ieteicams izvairīties.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un jālieto atbilstoša kontracepcija, kamēr lietojat ustekinumabu un vismaz 15 nedēļas pēc ustekinumaba lietošanas beigām.
- Eksunbi var šķērsot vēl nedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Eksunbi, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkura vakcīna, ir būtiski informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā esat saņēmusi Eksunbi. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīna (tiek lietota pret tuberkulozi), ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.
- Ustekinumabs var izdalīties mātes pienā nelielā daudzumā. Konsultējieties ar savu ārstu, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Jums kopā ar savu ārstu jālemj par to, vai

barot bērnu ar krūti, vai lietot ustekinumabu – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ustekinumabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Eksunbi satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbāta 80 (E433) katrā pilnšļircē (1 ml), kas ir līdzvērtīgi 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Eksunbi

Eksunbi paredzēts lietošanai slimību, kuru gadījumā indicēta Eksunbi lietošana, diagnosticēšanā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam. Pārrunājiet ar ārstu, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad būs jāierodas uz pārbaudēm.

Cik daudz Eksunbi ievada

Ārsts noteiks, cik daudz Eksunbi Jums jālieto un cik ilgi tas jāievada.

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

- Ieteicamā sākumdeva ir 45 mg Eksunbi. Pacientiem ar ķermeņa masu virs 100 kilogramiem (kg) 45 mg vietā var sākt ar 90 mg devu.
- Pēc sākumdevas Jūs saņemsiet nākamo devu pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām. Nākamās devas parasti ir tikpat lielas kā sākumdeva.

Krona slimība vai čūlainais kolīts

- Ārstēšanas laikā pirmo Eksunbi devu – aptuveni 6 mg/kg – Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākumdevas nākamo 90 mg Eksunbi devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, bet pēc tam – ik pēc 12 nedēļām; zāles tiks ievadītas injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās injekcijas zem ādas 90 mg Eksunbi deva var tikt lietota ik pēc 8 nedēļām. To, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma

Psoriāze

- Eksunbi neindicē pediatrijas pacientiem, kuriem ir perēkļveida psoriāze un kuri sver mazāk par 60 kg, jo zāles Eksunbi ir pieejamas 45 mg un 90 mg devās zemādas injekciju pilnšļircē. Tādēļ Eksunbi nevar ievadīt pacientiem, kam nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 45 mg devu. Ja nepieciešama cita deva, jāizmanto cits ustekinumaba produkts – 45 mg šķīdums injekcijām flakonā –, kas ļauj pielāgot devu atbilstoši svaram.
- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, arī Eksunbi daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Ja sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Eksunbi.
- Ja sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Eksunbi.
- Pēc sākumdevas nākamo devu saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad reizi 12 nedēļās.

Kā Eksunbi ievada

- Eksunbi ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Ārstēšanas sākumā Eksunbi Jums injicēs medicīniskais personāls vai medicīnas māsas.
- Taču Jūs un ārsts varat lemt, ka ievadīsiet Eksunbi sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā injicēt sev Eksunbi.

- Informāciju par to, kā injicēt Eksunbi, skatīt turpmāk punktā “Norādījumi par ievadīšanu” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

Ja esat lietojis Eksunbi vairāk nekā noteikts

Ja esat ievadījis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Eksunbi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu kastīti, pat ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Eksunbi

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Eksunbi

Ustekinumaba lietošanu pārtraukt nav bīstami. Taču tad, ja pārtrauksit lietošanu, simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības, kuru dēļ var būt nepieciešama steidzama ārstēšana.

Alerģiskas reakcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Ja ievērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

- Ustekinumaba lietotājiem nopietnas alerģiskas reakcijas (“anafilakse”) ir reti (tās iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem). Pazīmes ir:
 - apgrūtināta elpošana vai rīšana;
 - zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai apdullumu;
 - sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska.
- Biežas alerģiskas reakcijas pazīmes ir ādas izsitumi vai nātrene (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Retos gadījumos ziņots par alerģiskām plaušu reakcijām un plaušu iekaisumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar ustekinumabu. Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā klepus, elpas trūkums un drudzis.

Ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija, ārsts var nolemt, ka turpmāk Jūs nedrīkstat lietot Eksunbi.

Infekcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Ja ievērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

- Bieži novēro deguna vai rīkles infekcijas un parasto saaukstēšanos (iespējama ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- retāk novēro elpceļu infekcijas (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- retāk novēro zemādas audu iekaisumu (“celulīts”) (iespējams 1 no 100 cilvēkiem);
- retāk novēro jostas rozi – sāpīgus izsitumus ar pūslīšiem (iespējami 1 no 100 cilvēkiem).

Ustekinumabs var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var būt infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (arī tuberkulozes baktērijas) vai parazīti, tostarp infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu

imūnsistēmu (oportūnistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir bijušas oportūnistiskas infekcijas galvas smadzenēs (encefalīts, meningīts), plaušās un acīs.

Ustekinumaba lietošanas laikā Jums jāuzmanās, ja pamanāt infekcijas pazīmes. Tās ir:

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, svīšana nakts laikā, ķermeņa masas samazināšanās;
- noguruma sajūta vai elpas trūkums, kā arī nepārejošs klepus;
- silta, sarkana un sāpīga āda vai sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā;
- caureja;
- redzes traucējumi vai zudums;
- galvassāpes, kakla stīvums, jutība pret gaismu, slikta dūša vai apjukums.

Ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam. Šīs pazīmes var liecināt, piemēram, par elpceļu, ādas infekcijām, jostas rozi vai oportūnistiskām infekcijām, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Jūsu ārsts var nolemt, ka nedrīkst lietot ustekinumabu, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta savam ārstam arī par to, ka Jums ir kādas vaļējas brūces vai iekaisumi, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un lēņerveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā var būt smagu ādas slimību – psoriātiskās eritrodermijas vai eksfoliatīvā dermatīta – simptomi. Ja Jums rodas jebkura no šīm pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana;
- noguruma sajūta;
- reiboņa sajūta;
- galvassāpes;
- nieze;
- muguras, muskuļu vai locītavu sāpes;
- rīkles iekaisums;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- deguna blakusdobumu infekcija.

Retākas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- aizlikts deguns;
- asiņošana, zilumu rašanās, sacietējumi, tūska un nieze injekcijas vietā;
- nespēks;
- plakstiņa noslīdējums un nokārušies muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”). Parasti šīs parādības ir pārejošas;
- psoriāzes pārmaiņas ar apsārtumu un jauniem, sīkiem, dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- akne.

Retas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- ādas apsārtums un lēņerveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, un šie simptomi var izpausties ar niezi un sāpēm (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu pārmaiņas (psoriātiskā eritrodermija);
- sīko asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem, sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpes (vaskulīts).

Ļoti retas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēku):

- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, vienlaikus ar locītavu sāpēm).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eksunbi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Eksunbi pilnšļirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk par 1 mēneša vienu periodu, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšļirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja. Šī perioda beigās zāles drīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Šļirce jāizmet, ja tā netiek izlietota 1 mēneša laikā, glabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.
- Nedrīkst sakratīt Eksunbi pilnšļirces. Ilgstoša intensīva kratīšana var bojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas svešas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktā “Eksunbi ārējais izskats un iepakojuma saturs”).
- Ja zināt vai uzskatāt, ka zāles varētu būt pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Eksunbi paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā un šļircē atlikušās neizlietotās zāles jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eksunbi satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E 433), saharoze, ūdens injekcijām..

Eksunbi ārējais izskats un iepakojums

Eksunbi ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Šķīdums var saturēt nelielu daudzumu mazas, caurspīdīgas vai baltas proteīna daļiņas. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 1 ml stikla pilnšļircē. Katra pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL. B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungaria Kft.
Tel: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Izsekojamība:

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

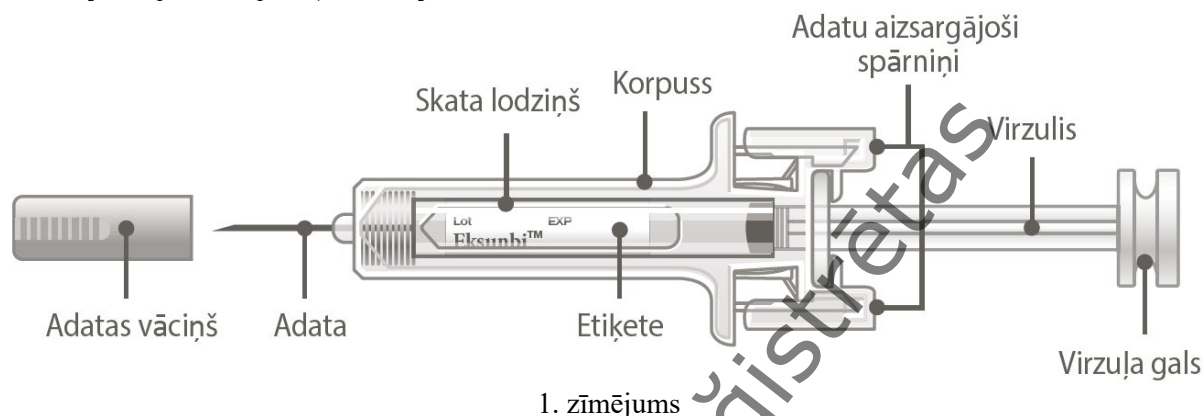
Zāles vairs nav reģistrētas

Norādījumi par ievadīšanu

Uzsākot ārstēšanu, Jūsu veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Taču Jūs un ārsts varat lemt, ka Jūs pats varat sev ievadīt Eksunbi. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Eksunbi. Vaicājiert ārstam, ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

- Eksunbi nedrīkst lietot maisījumā ar citiem šķidrumiem injekcijām.
- Nedrīkst sakratīt Eksunbi pilnšļirces, jo spēcīga sakratīšana var bojāt šīs zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir stipri sakratītas.

1. zīmējumā parādīts pilnšļirces ārējais izskats.



1. Pārbaudiet pilnšļircu skaitu un sagatavojiet materiālus

Pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Izņemiet pilnšļirci(-es) no ledusskapja. Aptuveni pusstundu paturiet pilnšļirci ārpus kastītes. Tas ļaus šķidrumam sasilt līdz patīkamai temperatūrai (istabas temperatūrai), lai varētu izdarīt injekciju. Nesildiet pilnšļirci nekādā citā veidā (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī). Kamēr ļaujat pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, nenoņemiet šļirces adatas vāciņu.
- Turiet pilnšļirci aiz korpusa, ar adatas vāciņu uz augšu.
- Neturiet aiz virzuļa galviņas, virzuļa, adatas aizsarga spārniņiem vai adatas vāciņa.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Bez norādījuma nenoņemiet pilnšļirces adatas vāciņu.

Pārbaudiet pilnšļirci(-es), lai pārliecinātos, ka:

- pilnšļircu skaits un stiprums ir pareizs:
 - ja Jūsu deva ir 45 mg, Jums nepieciešama viena Eksunbi 45 mg pilnšļirce;
 - ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešamas divas Eksunbi 45 mg pilnšļirces un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Šīm injekcijām izvēlieties divas dažādas vietas (piemēram, vienu injekciju izdariat labajā augšstilbā, bet otru – kreisajā augšstilbā) un ievadiet injekcijas vienu pēc otras;
- tās ir istās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķidums pilnšļircē ir caurspīdīgs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens;
- šķidums pilnšļircē nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur nekādas svešas daļiņas;
- šķidums pilnšļircē nav sasalis.

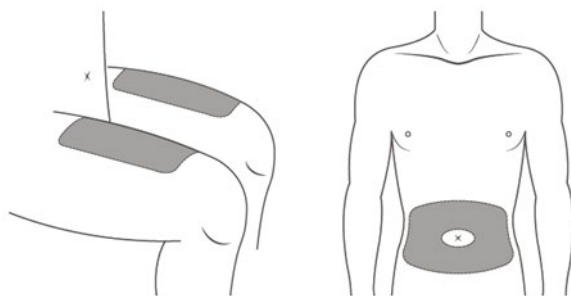
Sameklējiet visu injekcijai nepieciešamo un izkārtējiet to uz tīras virsmas. Tas ietver antiseptiskās salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asām lietām paredzētu tvertni (skatīt 1. zīm.).

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. zīm.)

- Eksunbi ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Laba vieta injekcijai ir augšstilba augšējais kvadrants vai vēders, vismaz 5 cm no nabas.

- Ja iespējams, neizmantojiet ādas apvidus, uz kuriem ir psoriāzes izpausmes.
- Ja kāds Jums palīdzēs veikt injekciju, viņš vai viņa injekcijas vietai var izvēlēties arī augšdelmu.



* Ar pelēku krāsu iekrāsotās vietās ieteicams veikt injekciju.

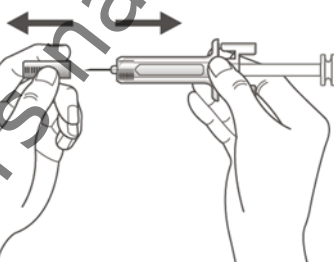
2. zīmējums

Sagatavojiet injekcijas vietu

- Ļoti rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Ar antiseptisku salveti notīriet ādu injekcijas veikšanas vietā.
- Pirms injekcijas veikšanas atkārtoti šim laukumam **nepieskarieties**.
- Nevēdiniet notīrīto vietu un nepūti uz tās.

3. Noņemiet adatas vāciņu (skatīt 3. zīm.)

- Kamēr neesat gatavs injicēt devu, **nedrīkst** noņemt adatas vāciņu.
- Paņemiet pilnšļirci, turiet šļirces korpusu vienā rokā.
- Ar taisnu kustību noņemiet adatas vāciņu un to izmetiet. To darot, nepieskarieties virzulim.



3. zīmējums

- Jūs varat ievērot, ka pilnšļircē ir gaisa burbulītis vai ka adatas galā ir šķidruma piliens. Tas ir normāli un tie nav jālikvidē.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai.
- Ja pilnšļirce ir nokritusi, kad tai nav bijis adatas vāciņš, nelietojiet to. Ja tas noticis, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- Devu injicējiet tūlīt pēc adatas vāciņa noņemšanas.

4. Injicējiet devu

- Turiet pilnšļirci starp vienas rokas vidējo un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galviņas, bet ar otru roku maigi satveriet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Ar vienu strauju kustību līdz galam ievadiet adatu ādā (skatīt 4. zīm.).



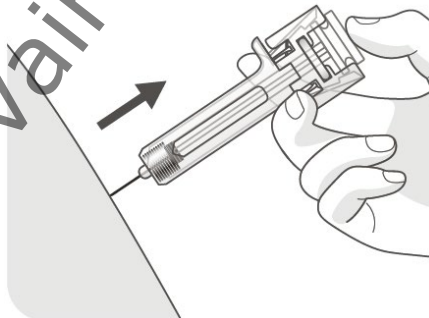
4. zīmējums

- Spiežot virzuli, līdz tā galviņa pilnīgi atrodas starp adatas aizsarga spārniniem, injicējiet visu zāļu devu (skatīt 5. zīm.).



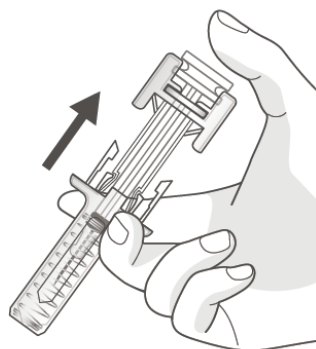
5. zīmējums

- Kad virzulis nospiegts līdz galam, turpinot spiest virzuļa galviņu, izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 6. zīm.).



6. zīmējums

- Lēni noņemiet īkšķi no virzuļa galviņas, lai ļautu tukšajai šļircei virzīties uz augšu, līdz visa adata ir aizsegta ar adatas aizsargu, kā parādīts 7. zīmējumā.



7. zīmējums

5. Pēc injicēšanas

- Dažas sekundes piespiediet antiseptisko salveti injekcijas vietai pēc injekcijas.
- Injekcijas vietā var būt nedaudz asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat piespiest vates tamponu vai marles salveti injekcijas vietai un turēt 10 sekundes.
- Nerīvējiet ādu injekcijas vietā. Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.

6. Atkritumu likvidēšana

- Izlietotās šļirces jāieliek necaurduramā tvertnē, piemēram, asām lietām paredzētā tvertnē (skatīt 8. zīm.). Jūsu drošībai un veselības saglabāšanas, un citu cilvēku drošības nolūkā nekad nelietojiet šļirci atkārtoti. Izmetiet asām lietām paredzēto tvertni atbilstoši vietējām prasībām.
- Antiseptiskās salvetes un citus piederumus var izmest atkritumu tvertnē.



8. zīmējums

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eksunbi 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ustekinumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles. Ja esat māte, tēvs vai aprūpētājs, kas Eksunbi ievadīs bērnam, uzmanīgi izlasiet šo informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eksunbi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eksunbi lietošanas
3. Kā lietot Eksunbi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eksunbi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eksunbi un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Eksunbi

Eksunbi satur aktīvo vielu “ustekinumabu” – monoklonālu antivielu. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas organismā atpazīst noteiktas olbaltumvielas un ar tām specifiski saistās.

Eksunbi pieder zāļu grupai, ko sauc par “imūnsupresantiem”. Šo zāļu iedarbība vājina attiecīgu imūnās sistēmas daļu.

Kādam nolūkam lieto Eksunbi

Eksunbi lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- perēkļveida psoriāze – pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātisks artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība – pieaugušajiem;
- vidēji smags līdz smags čūlainais kolīts – pieaugušajiem.

Perēkļveida psoriāze

Perēkļveida psoriāze ir ādas slimība. Tā izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Eksunbi vājinās iekaisumu un pārējās šīs slimības pazīmes.

Eksunbi lieto pieaugušajiem ar vidēji smagu līdz smagu perēkļveida psoriāzi, kuri nevar lietot ciklosporīnu, metotreksātu vai izmantot fototerapiju, kā arī gadījumos, kad šie ārstēšanas veidi neiedarbojas.

Eksunbi lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir vidēji smaga līdz smaga perēkļveida psoriāze un kuri nepanes fototerapiju vai cita veida sistēmisku terapiju, vai kuriem šāda ārstēšana neiedarbojas.

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir kopā ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums var nozīmēt Eksunbi, lai:

- samazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas;
- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu attīstību.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Krona slimības gadījumā vispirms lieto citas zāles. Ja atbildes reakcija uz tām nav pietiekami laba vai ja ir to nepanesamība, Jums var lietot Eksunbi, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms dos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var tikt ievadīta Eksunbi slimības pazīmju un simptomu mazināšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Eksunbi lietošanas

Nelietojiet Eksunbi šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija pret ustekinumabu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Ja Jums ir aktīva infekcija**, kuru Jūsu ārsts uzskata par nozīmīgu.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Eksunbi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Eksunbi lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Pirms katras ārstēšanas reizes Jūsu ārsts novērtēs Jūsu veselības stāvokli. Pārliecinieties, ka esat pastāstījis savam ārstam pirms katras ārstēšanas reizes par visām Jūsu slimībām. Pastāstiet savam ārstam arī par to, ja nesen esat ticis ar kādu, kuram varētu būt tuberkuloze. Pirms Eksunbi lietošanas ārsts Jūs izmeklēs, kā arī pārbaudīs attiecībā uz tuberkulozi. Ja Jūsu ārstam šķitīs, ka Jums ir iespējama tuberkuloze, Jums var nozīmēt zāles tās ārstēšanai.

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

Eksunbi lietošana var izraisīt nopietnas blakusparādības, tajā skaitā alerģiskas reakcijas un infekcijas. Eksunbi lietošanas laikā Jums jābūt uzmanīgam attiecībā uz dažām slimības pazīmēm. Pilnīgu šo blakusparādību sarakstu skatīt 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”.

Pirms Eksunbi lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

- **Jums jebkad ir bijusi alerģiska reakcija pret ustekinumabu.** Ja neesat pārliecināts, jautājiet savam ārstam;
- **Jums kādreiz ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, ustekinumabs, vājina imūnās sistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- **Jūsu psoriāze ir ārstēta ar citām bioloģiskās izcelsmes zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti ir injicējamas)**, jo var palielināties vēža risks;
- **Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;**
- **Jums ir jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajās vai normālajās ādas zonās;**
- **Jūsu psoriāze un/vai psoriātisks artrīts tiek ārstēts jebkādā citā veidā**, piemēram, ar citu līdzekli, kas nomāc imūno sistēmu, vai fototerapijas palīdzību (kad Jūsu ķermenis tiek apstarots ar noteikta veida ultravioletajiem (UV) stariem). Arī šie ārstēšanas veidi var daļēji vājināt imūno sistēmu. Vienlaicīga šo ārstēšanas veidu un ustekinumaba lietošana nav pētīta. Tomēr ir iespējams, ka vienlaicīga dažādu ārstēšanas veidu izmantošana var palielināt ar vājāku imūnās

- sistēmas darbību saistītu slimību iespēju;
- **Jums pašlaik vai jebkad agrāk ir izdarītas injekcijas alerģiju ārstēšanai**, jo nav zināms, vai ustekinumabs var to ietekmēt;
- **esat vismaz 65 gadus vecs**, jo Jums vieglāk var rasties infekcijas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētiem apgalvojumiem ir uz Jums attiecināms, pirms Eksunbi terapijas uzsākšanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Dažiem pacientiem ustekinumaba terapijas laikā ir bijušas vilkēdei līdzīgas reakcijas, kas ietver ādas vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu. Ja Jums rodas sarkani piepacelti zvīņaini izsitumi, dažkārt ar tumšākām malām, ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, vai ja šādi izsitumi ir vienlaikus ar locītavu sāpēm, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Miokarda infarkts un insults

Pētījuma laikā ar ustekinumabu ārstētajiem psoriāzes pacientiem ir novēroti miokarda infarkta un insulta gadījumi. Ārsts Jūs regulāri pārbaudīs attiecībā uz sirds slimības un insulta risku, lai to piemērotā veidā novērstu. Ja Jums rodas sāpes krūtīs, vienas ķermeņa puses vājums vai patoloģiskas sajūtas, mīmikas muskuļu paralīze vai runas vai redzes traucējumi, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Bērni un pusaudži

Ustekinumabu nav ieteicams lietot bērniem līdz 6 gadu vecumam, kam ir psoriāze vai bērniem līdz 18 gadu vecumam, kam ir psoriātisks artrīts, Krona slimība vai čūlainais kolīts, jo šajā vecuma grupā tās lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Eksunbi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot kādas citas zāles;
- ja Jums nesen bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Eksunbi lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek lietota pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka esat ārstēta ar Eksunbi. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums var būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, lielāks iedzimtu defektu risks nav novērots, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tādēļ grūtniecības laikā no ustekinumaba lietošanas ieteicams izvairīties.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un jālieto atbilstoša kontracepcija, kamēr lietojat ustekinumabu un vismaz 15 nedēļas pēc ustekinumaba lietošanas beigām.
- Eksunbi var šķērsot vēl nedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Eksunbi, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkura vakcīna, ir būtiski informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā esat saņēmusi Eksunbi. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Eksunbi, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīna (tiek lietota pret tuberkulozi), ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.
- Ustekinumabs var izdalīties mātes pienā nelielā daudzumā. Konsultējieties ar savu ārstu, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Jums kopā ar savu ārstu jālemj par to, vai barot bērnu ar krūti, vai lietot ustekinumabu – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ustekinumaba neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Eksunbi satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,04 mg polisorbāta 80 (E433) katrā pilnšļircē (1 ml), kas ir līdzvērtīgi 0,04 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Eksunbi

Ustekinumabu paredzēts lietošanai slimību, kuru gadījumā indicēta Eksunbi lietošana, diagnosticēšanā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vai cāļiet ārstam.

Pārrunājiet ar ārstu, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad būs jāierodas uz pārbaudēm.

Cik daudz Eksunbi ievada

Ārsts noteiks, cik daudz Eksunbi Jums jālieto un cik ilgi tas jāievada.

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

- Ieteicamā sākumdeva ir 45 mg Eksunbi. Pacientiem ar ķermeņa masu virs 100 kilogramiem (kg) 45 mg vietā var sākt ar 90 mg devu.
- Pēc sākumdevas Jūs saņemsiet nākamo devu pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām. Nākamās devas parasti ir tikpat lielas kā sākumdeva.

Krona slimība vai čūlainais kolīts

- Ārstēšanas laikā pirmo Eksunbi devu – aptuveni 6 mg/kg — Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākumdevas nākamo 90 mg Eksunbi devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, bet pēc tam – ik pēc 12 nedēļām; zāles tiks ievadītas injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās injekcijas zem ādas 90 mg Eksunbi deva var tikt lietota ik pēc 8 nedēļām. To, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma

Psoriāze

- Eksunbi neindicē pediatrijas pacientiem, kuriem ir perēkļveida psoriāze un kuri sver mazāk par 60 kg, jo zāles Eksunbi ir pieejamas 45 mg un 90 mg devās zemādas injekciju pilnšļircē. Tādēļ, ja nepieciešama cita deva, jāizmanto citi ustekinumaba produkti, kas var nodrošināt šādu iespēju.
- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, arī Eksunbi daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Ja sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Eksunbi.
- Ja sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Eksunbi.
- Pēc sākumdevas nākamo devu saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad reizi 12 nedēļās.

Kā Eksunbi ievada

- Eksunbi ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Ārstēšanas sākumā Eksunbi Jums injicēs medicīniskais personāls vai medicīnas māsas.
- Taču Jūs un ārsts varat lemt, ka ievadīsiet Eksunbi sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā injicēt sev Eksunbi.
- Informāciju par to, kā injicēt Eksunbi, skatīt turpmāk punktā “Norādījumi par ievadīšanu” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

Ja esat lietojis Eksunbi vairāk nekā noteikts

Ja esat ievadījis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Eksunbi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu kastīti, pat ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Eksunbi

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Eksunbi

Ustekinumaba lietošanu pārtraukt nav bīstami. Taču tad, ja pārtrauksit lietošanu, simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības, kuru dēļ var būt nepieciešama steidzama ārstēšana.

Alerģiskas reakcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Ja ievērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

- Ustekinumaba lietotājiem nopietnas alerģiskas reakcijas (“anafilakse”) ir reti (tās iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem). Pazīmes ir:
 - apgrūtināta elpošana vai rīšana;
 - zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai apdullumu;
 - sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska.
- Biežas alerģiskas reakcijas pazīmes ir ādas izsitumi vai nātrene (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Retos gadījumos ziņots par alerģiskām plaušu reakcijām un plaušu iekaisumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar ustekinumabu. Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā klepus, elpas trūkums un drudzis.

Ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija, ārsts var nolemt, ka turpmāk Jūs nedrīkstat lietot Eksunbi.

Infekcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Ja ievērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

- Bieži novēro deguna vai rīkles infekcijas un parasto saaukstēšanos (iespējama ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- retāk novēro elpceļu infekcijas (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- retāk novēro zemādas audu iekaisumu (“celulīts”) (iespējams 1 no 100 cilvēkiem);
- retāk novēro jostas rozi – sāpīgus izsitumus ar pūslīšiem (iespējami 1 no 100 cilvēkiem).

Ustekinumabs var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var būt infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (arī tuberkulozes baktērijas) vai parazīti, tostarp infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportunistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir bijušas oportunistiskas infekcijas galvas smadzenēs (encefalīts, meningīts), plaušās un acīs.

Ustekinumaba lietošanas laikā Jums jāuzmanās, ja pamanāt infekcijas pazīmes. Tās ir:

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, svīšana nakts laikā, ķermeņa masas samazināšanās;
- noguruma sajūta vai elpas trūkums, kā arī nepārejošs klepus;

- silta, sarkana un sāpīga āda vai sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā;
- caureja;
- redzes traucējumi vai zudums;
- galvassāpes, kakla stīvums, jutība pret gaismu, slikta dūša vai apjukums.

Ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam. Šīs pazīmes var liecināt, piemēram, par elpceļu, ādas infekcijām, jostas rozi vai oportūnistiskām infekcijām, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Jūsu ārsts var nolemt, ka nedrīkst lietot ustekinumabu, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta savam ārstam arī par to, ka Jums ir kādas vaļējas brūces vai iekaisumi, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā var būt smagu ādas slimību – psoriātiskās eritrodermijas vai eksfoliatīvā dermatīta – simptomi. Ja Jums rodas jebkura no šīm pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana;
- noguruma sajūta;
- reiboņa sajūta;
- galvassāpes;
- nieze;
- muguras, muskuļu vai locītavu sāpes;
- rīkles iekaisums;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- deguna blakusdobumu infekcija.

Retākas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- aizlikts deguns;
- asiņošana, zilumu rašanās, sacietējumi, tūska un nieze injekcijas vietā;
- nespēks;
- plakstīna noslīdējums un nokārušies muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”). Parasti šīs parādības ir pārejošas;
- psoriāzes pārmaiņas ar apsārtumu un jauniem, sīkiem, dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- akne.

Retas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, un šie simptomi var izpausties ar niezi un sāpēm (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu pārmaiņas (psoriātiskā eritrodermija);
- sīko asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem, sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpes (vaskulīts).

Ļoti retas blakusparādības (iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēku):

- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, vienlaikus ar locītavu sāpēm).

Zīņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eksunbi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Eksunbi pilnšļirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk par 1 mēneša vienu periodu, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšļirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja. Šī perioda beigās produktu drīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Šļirce jāizmet, ja tā netiek izlietota 1 mēneša laikā, glabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.
- Nedrīkst sakratīt Eksunbi pilnšļirces. Ilgstoša intensīva kratīšana var bojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas svešas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktā “Eksunbi ārējais izskats un iepakojuma saturs”).
- Ja zināt vai uzskatāt, ka zāles varētu būt pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Eksunbi paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā un šļircē atlikušās neizlietotās zāles jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eksunbi satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra 1 ml pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E 433), saharoze, ūdens injekcijām.

Eksunbi ārējais izskats un iepakojums

Eksunbi ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums injekcijām. Šķidrums var saturēt nelielu daudzumu mazas, caurspīdīgas vai baltas proteīna daļiņas. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 1 ml stikla pilnšļircē. Katra pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba 1 ml šķidruma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Izsekojamība:

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.
Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

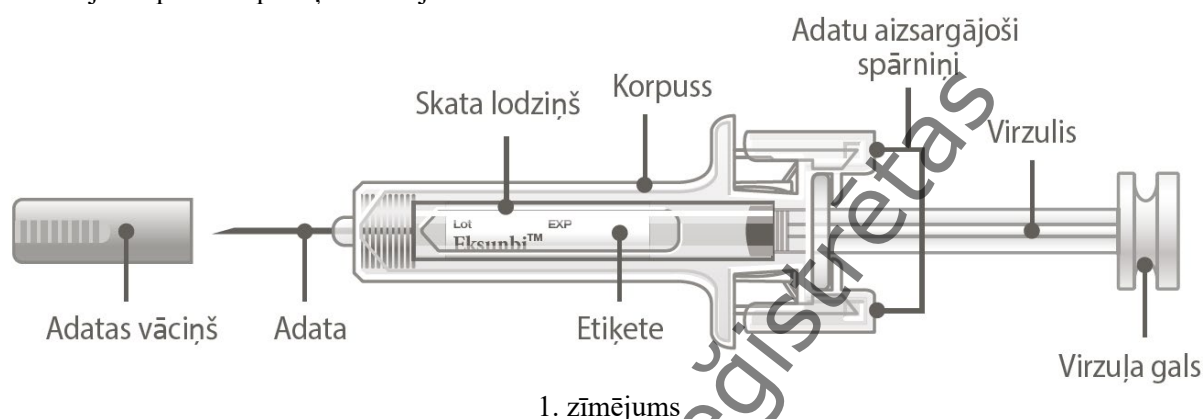
Zāles vairs nav reģistrētas

Norādījumi par ievadišanu

Uzsākot ārstēšanu, Jūsu veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Taču Jūs un ārsts varat lemt, ka Jūs pats varat sev ievadīt Eksunbi. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Eksunbi. Vaicājiēt ārstam, ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

- Eksunbi nedrīkst lietot maisījumā ar citiem šķidrumiem injekcijām.
- Nedrīkst sakratīt Eksunbi pilnšļirces, jo spēcīga sakratīšana var bojāt šīs zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir stipri sakratītas.

1. zīmējumā parādīts pilnšļirces ārējais izskats.



1. Pārbaudiet pilnšļircu skaitu un sagatavojiet materiālus

Pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Izņemiet pilnšļirci(-es) no ledusskapja. Aptuveni pusstundu paturiet pilnšļirci ārpus kastītes. Tas ļaus šķidrumam sasilt līdz patīkamai temperatūrai (istabas temperatūrai), lai varētu izdarīt injekciju. Nesildiet pilnšļirci nekādā citā veidā (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī). Kamēr ļaujat pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, nenoņemiet šļirces adatas vāciņu.
- Turiet pilnšļirci aiz korpusa, ar adatas vāciņu uz augšu.
- Neturiet aiz virzuļa galviņas, virzuļa, adatas aizsarga spārniņiem vai adatas vāciņa.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Bez norādījuma nenoņemiet pilnšļirces adatas vāciņu.

Pārbaudiet pilnšļirci(-es), lai pārliecinātos, ka:

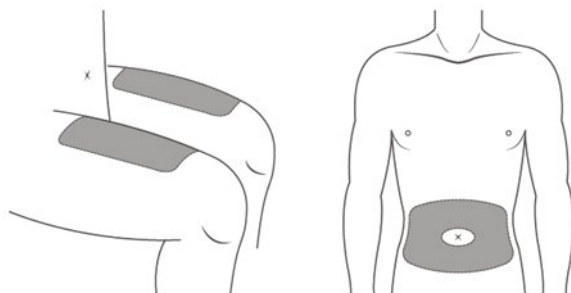
- pilnšļircu skaits un stiprums ir pareizs:
 - ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešama viena Eksunbi 90 mg pilnšļirce;
- tās ir istās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšļircē ir caurspīdīgs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens;
- šķīdums pilnšļircē nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur nekādas svešas daļiņas;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.

Sameklējiet visu injekcijai nepieciešamo un izkārtējiet to uz tīras virsmas. Tas ietver antiseptiskās salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asām lietām paredzētu tvertni (skatīt 1. zīm.).

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. zīm.)

- Eksunbi ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Laba vieta injekcijai ir augšstilba augšējais kvadrants vai vēders, vismaz 5 cm no nabas.
- Ja iespējams, neizmantojiet ādas apvidus, uz kuriem ir psoriāzes izpausmes.
- Ja kāds Jums palīdzēs veikt injekciju, viņš vai viņa injekcijas vietai var izvēlēties arī augšdelmu.



* Ar pelēku krāsu iekrāsotās vietās ieteicams veikt injekciju.

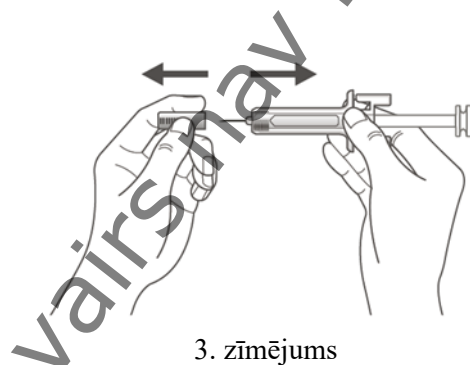
2. zīmējums

Sagatavojiet injekcijas vietu

- Ļoti rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Ar antiseptisku salveti notīriet ādu injekcijas veikšanas vietā.
- Pirms injekcijas veikšanas atkārtoti šim laukumam **nepieskarieties**.
- Nevēdiniet notīrīto vietu un nepūtiet uz tās.

3. Noņemiet adatas vāciņu (skatīt 3. zīm.)

- Kamēr neesat gatavs injicēt devu, **nedrīkst** noņemt adatas vāciņu.
- Paņemiet pilnšļirci, turiet šļirces korpusu vienā rokā.
- Ar taisnu kustību noņemiet adatas vāciņu un to izmetiet. To darot, nepieskarieties virzulim.



3. zīmējums

- Jūs varat ievērot, ka pilnšļircē ir gaisa burbulītis vai ka adatas galā ir šķidruma piliens. Tas ir normāli un tie nav jālikvidē.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai.
- Ja pilnšļirce ir nokritusi, kad tai nav bijis adatas vāciņa, nelietojiet to. Ja tas noticis, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- Devu injicējat tūlīt pēc adatas vāciņa noņemšanas.

4. Injicējat devu

- Turiet pilnšļirci starp vienas rokas vidējo un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galviņas, bet ar otru roku maigi satveriet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Ar vienu strauju kustību līdz galam ievadiet adatu ādā (skatīt 4. zīm.).



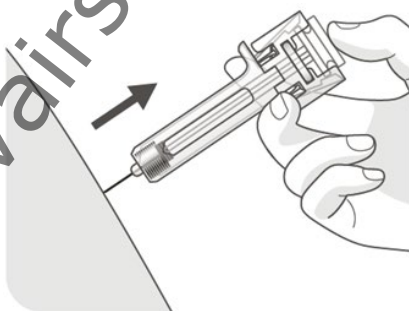
4. zīmējums

- Spiežot virzuli, līdz tā galviņa pilnīgi atrodas starp adatas aizsarga spārniniem, injicējiet visu zāļu devu (skatīt 5. zīm.).



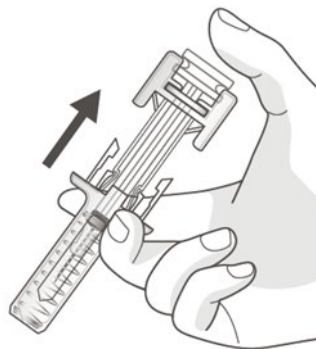
5. zīmējums

- Kad virzulis nospiests līdz galam, turpinot spiest virzuļa galviņu, izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 6. zīm.).



6. zīmējums

- Lēni noņemiet īkšķi no virzuļa galviņas, lai ļautu tukšajai šļircei virzīties uz augšu, līdz visa adata ir aizsegta ar adatas aizsargu, kā parādīts 7. zīmējumā:



7. zīmējums

5. Pēc injicēšanas

- Dažas sekundes piespiediet antiseptisko salveti injekcijas vietai pēc injekcijas.
- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat piespiest vates tamponu vai marles salveti injekcijas vietai un turēt 10 sekundes.
- Nerīvējiet ādu injekcijas vietā. Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.

6. Atkritumu likvidēšana

- Izlietotās šļirces jāieliek necaurduramā tvertnē, piemēram, asām lietām paredzētā tvertnē (skatīt 8. zīm.). Jūsu drošībai un veselības saglabāšanai, un citu cilvēku drošības nolūkā nekad nelietojiet šļirci atkārtoti. Izmetiet asām lietām paredzēto tvertni atbilstoši vietējām prasībām.
- Antiseptiskās salvetes un citus piederumus var izmest atkritumu tvertnē.



8. zīmējums