

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

Fymiskina 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katr flakons (26 ml) 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.

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 10,4 mg polisorbāta 80 katrā 26 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz brūngani dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krona slimība pieaugušajiem

Fymiskina indicēta vidēji smagi līdz smagi aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz konvenciālo ārstēšanu vai TNFα antagonista terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama.

Krona slimība bērniem

Fymiskina indicēta vidēji līdz stipri aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem ir neatbilstoša atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai bioloģiskas izcelsmes zālēm vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Pieaugušie

Krona slimība

Ārstēšana ar Fymiskina jāsāk ar vienreizēju intravenozu devu atkarībā no ķermeņa masas. Šķīdums infūzijai jāgatavo, izmantojot 1. tabulā noteikto Fymiskina 130 mg flakonu skaitu (informāciju par

pagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

1. tabula. Sākotnējā intravenozā Fymiskina deva

Pacienta ķermeņa masa zāļu lietošanas laikā	Ieteicamā deva ^a	Fymiskina 130 mg flakonu skaits
≤ 55 kg	260 mg	2
No > 55 kg līdz ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aptuveni 6 mg/kg

Pirmā subkutānā 90 mg Fymiskina deva jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas ievadīšanas. Informāciju par devām turpmākajā subkutānās zāļu lietošanas shēmā skatīt Fymiskina šķīduma injekcijām pilnšļircēs zāļu aprakstā (ZA).

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

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

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

Krona slimība bērniem (pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)

Ārstēšana ar Fymiskina jāsāk ar vienreizēju intravenozu devu atkarībā no ķermeņa masas. Šķīdums infūzijai jāgatavo, izmantojot 2. tabulā noteikto Fymiskina 130 mg flakonu skaitu (informāciju par pagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

2. tabula. Sākotnējā intravenozā Fymiskina deva

Pacienta ķermeņa masa devas noteikšanas laikā	Ieteicamā deva ^a	Fymiskina 130 mg flakonu skaits
≥ 40 kg līdz ≤ 55 kg	260 mg	2
No > 55 kg līdz ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aptuveni 6 mg/kg

Pirmā deva subkutāni jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas ievadīšanas. Informāciju par vēlāk izmantojamo subkutāno devu shēmu skatīt Fymiskina šķīduma injekcijām (flakonos) un šķīduma injekcijām pildspalvveida pilnšļircēs ZA.

Ustekinumaba drošums un efektivitāte Krona slimības ārstēšanā bērniem ar ķermeņa masu < 40 kg un ārstēšanā bērniem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Fymiskina 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 slēptas 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).

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

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

Pacienti jāinformē, ka noteikti jāmeklē medicīniska palīdzība, ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par infekciju. Ja rodas nopietna infekcija, pacients rūpīgi jākontrolē, un Fymiskina 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 par psoriāzes slimniekiem lietoja ustekinumabu, radās ādas un ne-ādas ļaundabīgie audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ļaundabīgo audzēju risks var būt augstāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības gaitā ir ārstēti ar citām bioloģiskās izcelsmes 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 Fymiskina lietošanu šādiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Visi pacienti, īpaši pēc 60 gadu vecuma, pacienti, kuriem anamnēzē ir ilgstoša ārstēšana ar imūnsupresantiem vai kuriem anamnēzē ir ārstēšana ar 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, jāskatās atbilstoša terapija un jāpārtrauc Fymiskina 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, tajā skaitā anafilaktiskām reakcijām uz infūziju. Ja tiek novērota nopietna vai dzīvībai bīstama reakcija, jāskatās atbilstoša terapija un jāpārtrauc ustekinumaba lietošana.

Respiratorās reakcijas

Ustekinumaba pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par alerģiska alveolīta, eozinofilās 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

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

Vakcinācija

Tiek ieteikts, ka vienlaicīgi ar Fymiskina nedrīkst ievadīt dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (piemēram, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)). Specifiski pētījumi pacientiem, 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 Fymiskina 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 vienlaicīgu lietošanu pēc vakcinēšanas zāļu parakstītāji var meklēt konkrētu vakcīnu zāļu aprakstā.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana nav ieteicama divpadsmit 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 klīniskais ieguvums, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu, ja zīdaiņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms. Pacientiem, kuri lieto Fymiskina, drīkst vienlaicīgi 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 bioloģiskiem līdzekļiem 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 vienlaicīgi ar Fymiskina vai pārejot no terapijas ar citiem imūnsupresīviem bioloģiskiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnterapija

Ustekinumaba lietošana nav novērtēta pacientiem, kuriem veikta alerģijas imūnterapija. Nav zināms, vai Fymiskina 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, Fymiskina 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 pakļautās

ādas vietās, vai ja tie ir kopā ar locītavu sāpēm, pacientiem 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 gadi)

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, klīniskajos pētījumos apstiprināto indikāciju gadījumā netika novērotas vispārējas efektivitātes vai drošuma atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tomēr 65 gadus veco 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

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

Fymiskina satur polisorbātus

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi ar Fymiskina nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

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

3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analizē pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaicīgi biežāk parakstīto zāļu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicilskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaicīgi lietotām zālēm nebija. Šīs analīzes pamatā bija vismaz 100 pacientu ($> 5\%$ pētītās pacientu grupas), kas vienlaicīgi 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, kuri vienlaicīgi saņem CYP450 substrātus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Psoriāzes pētījumos nav vērtēts ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, tai skaitā bioloģiskiem līdzekļiem 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

Prospektīvi apkopotie dati par vidēju skaitu grūtniecību pēc ustekinumaba iedarbības, kuru iznākums ir zināms (tai skaitā 450 grūtniecībām, kuras šo zāļu iedarbībai bijušas pakļautas pirmajā trimestrī), neuzrāda palielinātu nozīmīgu iedzimtu malformāciju risku jaundzimušajiem.

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 grūtniecības laikā izvairīties no Fymiskina 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 augstāks infekcijas risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana nav ieteicama divpadsmit 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 klīniskais ieguvums, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu, ja zīdaiņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms.

Barošana ar krūti

Ierobežoti publicētās literatūras dati 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 Fymiskina, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Fymiskina terapijas sievietei.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fymiskina 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 kontrolētajos 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 6 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.

3. tabulā saraksta veidā apkopotas psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos pieaugušajiem 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.

3. 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, nātrene) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilakse, angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: sāpes mutes dobumā un rīklē 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 un hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Placebo kontrolētajos pētījumos pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu, infekcijas vai nopietnas infekcijas rādītāji ustekinumaba terapijas un placebo grupas pacientiem bija līdzīgi. Šo klīnisko pētījumu placebo kontrolētajā periodā 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, kas atbilst 15 227 pacientgadu ilgai ustekinumaba iedarbībai 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) un ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā pneimoniju, anālo abscesu, celulītu, divertikulītu, gastroenterītu un vīrusu infekcijām.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar latentu tuberkulozi, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar izoniazīdu, tuberkuloze neradās.

Ļaundabīgi audzēji

Placebo kontrolētajos psoriāzes, psoriātiska artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu periodos 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 100 novērošanas pacientgados (4 pacientiem 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,46 ar placebo ārstētiem pacientiem (2 pacientiem 433 novērošanas pacientgados).

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kas atbilst 15 205 pacientgadu ilgai ustekinumaba iedarbībai 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). Par ļaundabīgiem audzējiem (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 15 205 pacientgadu ilgas novērošanas laikā tika ziņots 76 pacientiem (pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, biežums bija 0,50 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šī ļaundabīgo audzēju sastopamība pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīga sastopamībai, kas paredzama vispārējā populācijā (standartizētā incidences attiecība bija 0,94 [95% ticamības intervāls: 0,73–1,81], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, melanoma, kolorektālais vēzis un krūts vēzis. Pacientiem, kuri 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 vispārējā 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 notikumiem 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, kuri tika ārstēti ar ieteicamo ustekinumaba devu. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām uz infūziju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

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

Ustekinumaba lietošanas drošums pētīts divos 3. fāzes pētījumos pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai 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.

Pediātriskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem ir Krona slimība

Ustekinumaba lietošanas drošums ir vērtēts vienā 1. fāzes un vienā 3. fāzes pētījumā pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību – attiecīgi ne ilgāk kā 240 nedēļas un 52 nedēļas. Kopumā drošuma profils šajā grupā (n = 71) bija līdzīgs tam, kas novērots iepriekš veiktajos pētījumos pieaugušajiem ar Krona slimību.

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.

Fymiskina 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 piesaistās 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 komplementu vai antivielu mediētu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala gan aktīvās šūnas, kas satur antivielas, 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) 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 medietām slimībām, piemēram, psoriāzi, psoriātisko artrītu un Krona slimību.

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

Pacientiem ar Krona slimību ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru, arī 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.

Imunizācija

Ilgstošā psoriāzes 2. pētījuma (PHOENIX 2) pagarinājuma fāzē pieaugušiem pacientiem, kuri 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

Ustekinumaba drošumu un efektivitāti vērtēja trijos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos daudzcentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagi līdz smagi aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] rādītājs 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 rādītāja samazinājumu par ≥ 100 punktiem). Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bija atļauts vienlaicīgi lietot perorālus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un/vai antibiotikas, un 75 % pacienti turpināja saņemt vismaz vienas no šīm zālēm. Abos pētījumos pacientus randomizēja, lai viņi 0. nedēļā vienu reizi intravenozi saņemtu vai nu ieteicamo pielāgotu 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 konvencionālā terapija, tai skaitā 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 (4. 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.

4. 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 rādītājs < 150 ; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI rādītāja samazinājums par vismaz 100 punktiem vai klīniskas remisijas esamība

70 punktu atbildes reakcija definēta kā CDAI rādītāja samazinājums vismaz par 70 punktiem

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija

** Neveiksmīga konvencionālā terapija

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) vērtēja 388 pacientus, kuriem 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 Fymiskina 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).

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

	Placebo*	90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām	90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām
	N = 131[†]	N = 128[†]	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 rādītājs < 150; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI rādītāja 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 konvencionālā terapija, bet ne anti-TNF α terapija

[§] Pacienti, kuri ir refraktāri pret anti-TNF α terapiju vai kuriem 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 rādītājs $\geq$ 220 un rādītāja palielināšanās par $\geq$ 100 no sākotnējā CDAI rādītāja. 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 astotajā nedēļā nebija konstatējama klīniska atbildes reakcija uz ustekinumabu (476 pacienti), tika iesaistīti nerandomizētā uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) daļā un tajā laikā saņēma subkutānu 90 mg ustekinumaba injekciju. Pēc astoņām nedēļām 50,5% pacientu bija sasniegta klīniska atbildes reakcija, un viņi turpināja saņemt uzturošo devu ik pēc 8 nedēļām; starp šiem 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 subkutānas 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 konvencionālā ārstēšana.

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 rādītāja, kas paredzēts Krona slimībai (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), izmaiņas kopš sākumstāvokļa; SES-CD ir salikts rādītājs, kuru nosaka čūlu esamība vai lielums, ar čūlām klātās gļotādas virsmas daļa, citu bojājumu skartās gļotādas virsmas daļa un sašaurinājumu vai striktūru esamība un veids 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, kuri 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), salīdzinot ar 5/11 (45,5%) placebo lietojušajiem.

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. 8. nedēļā gan UNITI-1, gan UNITI-2 pacientiem, kuri lietoja ustekinumabu, tika konstatēts statistiski nozīmīgi izteiktāks un klīniski nozīmīgs IBDQ kopējā rādītāja un SF-36 mentālās komponentes apkopotā rādītāja, un UNITI 2 SF-36 fiziskās komponentes apkopotā rādītāja uzlabojums salīdzinājumā ar placebo. Pētījumā IM-UNITI šie uzlabojumi ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem līdz 44. nedēļai kopumā saglabājās labāk, salīdzinot ar placebo. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabojums pagarinājumā kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

Imūngenitāte

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. Efektivitātes samazināšanās netika novērota. Nav acīmredzamas saistības starp antivielu pret ustekinumabu rašanos un reakcijām injekcijas vietā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur ustekinumabu, vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās Krona slimības indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Krona slimība bērniem

Ustekinumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta 48 pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, izmantojot 3. fāzes daudzcentru pētījuma UNITI-Jr starpposma analīzes rezultātus pediatrikiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (noteikts pēc Pediatrikās Krona slimības aktivitātes indeksa [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] punkti > 30) pēc 52 nedēļu ārstēšanas (8 nedēļas indukcijas terapijas un 44 nedēļu balstterapijas). Pētījumā iekļautiem pacientiem nebija atbilstošas atbildes reakcijas uz iepriekš lietotajām bioloģiskās izcelsmes vai konvencionālajām zālēm Krona slimības ārstēšanai, vai arī viņi tās nepanesa. Pētījumā bija nemaskēta indukcijas terapijas fāze, kuras laikā intravenozi ievadīja vienu aptuveni 6 mg/kg ustekinumaba devu (skatīt 4.2. apakšpunktu), un pēc šīs fāzes bija randomizētas dubultmaskētas subkutānas balstterapijas shēmas izmantošanas fāze, kuras laikā ik pēc 8 vai 12 nedēļām tika ievadītas 90 mg ustekinumaba devas.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija indukcijas fāzes 8. nedēļā (definēta kā ≤ 10 PCDAI punkti). Klīnisku remisiju sasniegušo pacientu īpatsvars bija 52,1% (25/48), un tas bija līdzīgs tam, kas novērots ustekinumaba 3. fāzes pētījumos pieaugušajiem.

Klīniska atbildes reakcija tika novērota jau 3. nedēļā. Pacientu īpatsvars ar klīnisko atbildes reakciju 8. nedēļā (definēta kā PCDAI punktu sākotnējā skaita samazināšanās par $> 12,5$, kad kopējais PCDAI punktu skaits nav lielāks par 30), bija 93,8% (45/48).

6. tabulā ir parādīti sekundāro mērķa kritēriju analīzes rezultāti līdz balstterapijas 44. nedēļai.

6. tabula. Sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkums līdz balstterapijas 44. nedēļai

	90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 23	90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 25	Pacientu kopējais skaits N = 48
Klīniska remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klīniska remisija bez kortikosteroīdu lietošanas [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klīniska remisija pacientiem, kuriem klīniska remisija ir bijusi indukcijas fāzes 8. nedēļā*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klīniska atbildes reakcija [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopiski apstiprināta atbildes reakcija [£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klīniska remisija ir definēta kā PCDAI ≤ 10 punkti.

§ Klīniska remisija bez kortikosteroīdu lietošanas ir definēta kā PCDAI ≤ 10 punkti, kad pirms balstterapijas 44. nedēļas vismaz 90 dienas pēc kārtas nav lietoti kortikosteroīdi.

† Klīniska atbildes reakcija ir definēta kā PCDAI punktu sākotnējā skaita samazināšanās par $> 12,5$, ja kopējais PCDAI punktu skaits nav lielāks par 30.

£ Endoskopiski apstiprināta atbildes reakcija ir definēta kā SES-CD punktu skaita samazināšanās par $\geq 50\%$ vai SES-CD punktu skaita samazināšanās par ≤ 2 pacientiem, kuriem SES-CD punktu skaits ir bijis ≥ 3 .

Devu ievadīšanas biežuma pielāgošana

Devas pielāgošanai bija piemēroti balstterapijas shēmu uzsākušie pacienti, kuriem saskaņā ar novērtējumu pēc PCDAI bija atbildes reakcijas zudums (*loss of response*, LOR). Pacientu ārstēšana tika nomainīta no ik pēc 12 nedēļām pret ik pēc 8 nedēļām vai arī tika turpināta ārstēšana ik pēc 8 nedēļām (fiktīva korekcija). Diviem pacientiem devas tika pielāgotas, saīsinot to ievadīšanas starplaikus. Šie pacienti (100 % pacientu; 2/2) klīnisku remisiju sasniedza 8 nedēļas pēc devas pielāgošanas.

Indukcijas devu shēmas un abu balstterapijas shēmu drošuma profils to pediatriko pacientu populācijā, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ir līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušo populācijā, kuriem ir Krona slimība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iekaisuma biomarkieri serumā un izkārnījumos

Līdz balstterapijas 44. nedēļai C reaktīvā proteīna (CRP) un fekālā kalprotektīna koncentrācija bija samazinājusies par attiecīgi 11,17 mg/l (24,159) un 538,2 mg/kg (1271,33).

Ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte.

Kopējie IMPACT-III un visu tās apakšsadaļu (zarnu simptomi, ar nogurumu saistīti sistēmiski simptomi un pašsajūta) rezultāti liecināja par klīniski nozīmīgu stāvokļa uzlabošanos pēc 52 nedēļām.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc ieteiktās intravenozās indukcijas devas lietošanas maksimālās ustekinumaba koncentrācijas serumā, ko novēroja vienu stundu pēc infūzijas, mediāna bija 126,1 $\mu\text{g/ml}$ pacientiem ar Krona slimību.

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 ($t_{1/2}$) pacientiem 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 ar ķermeņa masu < 40 kg specifiski pētījumi, lietojot intravenozi ievadāmu ustekinumabu, nav veikti.

Pacientiem ar Krona slimību ustekinumaba klīrensa atšķirības ietekmēja ķermeņa masa, albumīnu līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, lai gan ķermeņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmē izklijes tilpumu. Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja arī C reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti salīdzinājumā ar ne-aziātiem). 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, 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 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).

Pediatrikā populācija

Pediatrikiem pacientiem ar Krona slimību un ķermeņa masu vismaz 40 kg un kuri tika ārstēti ar ķermeņa masai atbilstošām ieteicamajām devām, ustekinumaba koncentrācija serumā kopumā bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušo populācijā, kuri tika ārstēti ar ķermeņa masai atbilstošām ieteicamajām devām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti, ietverot arī drošuma farmakoloģijas novērtējumu, neliecina par īpašu risku (piemēram, orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *cynomolgus* mērķiem 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.

Pētījumos ar dzīvniekiem devu līmeņi bija aptuveni 45 reizes lielāki nekā lielākā līdzvērtīgā pacientiem ar psoriāzi paredzētā ievadāmā deva, un mērķaķiem tā izraisīja maksimālo līmeni serumā, kas bija vairāk nekā 100 reižu augstāks nekā cilvēkiem novērotais.

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

EDTA dinātrija sāls dihidrāts
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
L-metionīns
Polisorbāts 80 (E 433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Fymiskina drīkst atšķaidīt tikai ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu. Fymiskina nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm caur vienu intravenozo sistēmu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.
Nesasaldēt.

Pierādīts, ka lietošanai sagatavotas zāles ir ķīmiski un fizikāli stabilas 24 stundas 15–25 °C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas neievietot atkal ledusskapī.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles jālieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

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 bromobutila aizbāzni. Fymiskina pieejams iepakojumā pa 1 flakonam.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumu Fymiskina flakonā nedrīkst sakratīt. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz brūngani dzeltens.

Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai kļuvis duļķains, vai arī ja tajā ir svešas daļiņas.

Atšķaidīšana

Fymiskina koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida un jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptikas tehniku.

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Fymiskina flakonu skaitu atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu). Katrā 26 ml Fymiskina flakonā ir 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Fymiskina flakonus.
2. No 250 ml infūziju maisa paņemiet un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas atbilst pievienojamam Fymiskina tilpumam. (Uz katru nepieciešamo Fymiskina flakonu izlejiet 26 ml nātrija hlorīda: uz 2 flakoniem — izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem — izlejiet 78 ml, 4 flakoniem — 104 ml).
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Fymiskina 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 24 stundām.
6. Izmantojiet tikai infūziju komplektu ar infūziju sistēmā integrētu 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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1862/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 25. septembris

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fymiskina 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Fymiskina 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Fymiskina 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce (0,5 ml) satur 45 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,04 mg/ml.

Fymiskina 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce (1 ml) satur 90 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Fymiskina 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Fymiskina 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz brūngani dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēkļveida psoriāze

Fymiskina lietošana indicēta vidēji smagas vai 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

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

Psoriātisks artrīts (PsA)

Fymiskina 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 pieaugušajiem

Fymiskina indicēta vidēji smagi līdz smagi aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz konvencionālo ārstēšanu vai TNF α antagonista terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama.

Krona slimība bērniem

Fymiskina indicēta vidēji līdz stipri aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem ir neatbilstoša atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai bioloģiskas izcelsmes zālēm vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā Fymiskina deva ir 45 mg sākumdeva, kuru ievada 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, 3. tabulu).

Psoriātisks artrīts (PsA)

Ieteicamā Fymiskina deva ir 45 mg sākumdeva, kuru ievada 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 devu.

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadu vecuma)

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.

Pediatriskā 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 Fymiskina deva aprēķināta, ņemot vērā ķermeņa masu, un parādīta tālāk (1. tabula). Fymiskina jāievada 0. un 4. nedēļā, pēc tam reizi 12 nedēļās.

1. tabula. *Ieteicamā Fymiskina deva psoriāzes ārstēšanai bērniem*

Ķermeņa masa devas ievadīšanas brīdī	Ieteicamā deva
< 60 kg*	-
≥ 60- < 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Fymiskina nav pieejama pacientiem, kuriem nepieciešama mazāka nekā pilna 45 mg deva. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas ustekinumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

Neviena no Fymiskina zāļu formām nenodrošina devas pielāgošanu pediatriiskajiem pacientiem atkarībā no ķermeņa masas, ja ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg, precīzas devas ievadīšanai mg/kg jāizmanto cita ustekinumaba zāļu forma – 45 mg šķīdums injekcijām flakonos, kas nodrošina devas pielāgošanu atkarībā no ķermeņa masas.

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

Pieaugušie

Krona slimība

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

4.2. apakšpunktā.

Pirmā subkutānā 90 mg Fymiskina 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).

Pacientiem, kuriem zūd atbildes reakcija, lietojot devu ik pēc 12 nedēļām, var būt ieguvums 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.

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

Krona slimības 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 un aknu darbības traucējumi

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

Pediatriiskā populācija

Krona slimība bērniem (pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)

Saskaņā ar terapijas shēmu pirmā Fymiskina deva jāievada intravenozi. Informāciju par intravenozi ievadāmo devu shēmas izmantošanu skatīt Fymiskina 130 mg koncentrāta infūzijas šķīduma

pagatavošanai ZA 4.2. apakšpunktā.

Pirmā subkutānā Fymiskina 90 mg deva jāievada 8 nedēļas pēc intravenozās devas ievadīšanas. Pēc tam ieteicams devas ievadīt ik pēc 12 nedēļām.

Pacientiem, kuriem zūd atbildes reakcija, zāles ievadot ik pēc 12 nedēļām, var palīdzēt biežāka devu ievadīšana ik pēc 8 nedēļām (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pēc tam, atkarībā no klīniskā novērtējuma, pacientiem devas var ievadīt ik pēc 8 vai 12 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacientiem 16 nedēļas pēc i.v. indukcijas devas ievadīšanas vai 16 nedēļas pēc devas pielāgošanas nav novērots terapeitisks ieguvums, jāapsver nepieciešamība pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Fymiskina terapijas laikā drīkst turpināt imūnmodulatoru, 5- aminosalicilātu (5-ASA), antibiotisko līdzekļu un/vai kortikosteroīdu lietošanu. Pacientiem ar atbildes reakciju uz Fymiskina terapiju saskaņā ar standartterapijas prasībām var samazināt iepriekšminēto zāļu devas vai pārtraukt to lietošanu.

Ustekinumaba drošums un efektivitāte Krona slimības ārstēšanā bērniem ar ķermeņa masu < 40 kg līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Fymiskina 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 Fymiskina, ja ārsts nosaka, ka tas ir piemēroti. Tomēr ārstam jānodrošina pienācīga pacientu novērošana. Pacients vai aprūpētājs jāinformē, ka jāievada parakstītais Fymiskina 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 slēptas 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 Fymiskina lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3 apakšpunktu).

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

Pacienti jāinformē, ka noteikti jāmeklē medicīniska palīdzība, ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par infekciju. Ja rodas nopietna infekcija, pacients rūpīgi jākontrolē, un Fymiskina 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 par psoriāzes slimniekiem lietoja ustekinumabu, radās ādas un ne-ādas ļaundabīgie audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ļaundabīgo audzēju risks var būt augstāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības gaitā ir ārstēti ar citām bioloģiskās izcelsmes 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 Fymiskina lietošanu šādiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Visi pacienti, īpaši pēc 60 gadu vecuma, pacienti, kuriem anamnēzē ir ilgstoša ārstēšana ar imūnsupresantiem vai kuriem anamnēzē ir ārstēšana ar 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, jāskatās atbilstošā terapija un jāpārtrauc Fymiskina ievadīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Respiratorās reakcijas

Ustekinumaba pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par alerģiska alveolīta, eozinofilās 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 jāskatās atbilstošā 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. Fymiskina terapijas laikā regulāri jāvērtē kardiovaskulāras slimības riska faktori.

Vakcinācija

Tiek ieteikts, ka vienlaicīgi ar Fymiskina nedrīkst ievadīt dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (piemēram, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)). Specifiski pētījumi pacientiem, 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 Fymiskina 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 vienlaicīgu lietošanu pēc vakcinēšanas zāļu parakstītāji var meklēt konkrētu vakcīnu zāļu aprakstā.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana nav ieteicama divpadsmit 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, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu, ja zīdaiņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms.

Pacientiem, kuri lieto Fymiskina, drīkst vienlaicīgi 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 bioloģiskiem līdzekļiem 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 vienlaicīgi ar Fymiskina vai pārejot no terapijas ar citiem imūnsupresīviem bioloģiskiem līdzekļiem (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, jāsaņem atbilstoša terapija. Ja rodas aizdomas par reakciju uz zālēm, Fymiskina 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 pakļautās ādas vietās, vai ja tie ir kopā ar locītavu sāpēm, pacientiem 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 gadiem)

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, klīniskajos pētījumos apstiprināto indikāciju gadījumā netika novērotas vispārējas efektivitātes vai drošuma atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tomēr 65 gadus veco 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.

Fymiskina satur polisorbātus

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi ar Fymiskina nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana nav ieteicama divpadsmit 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 klīniskais ieguvums, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu, ja zīdaiņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms.

3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzē pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaicīgi biežāk parakstīto zāļu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicilskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaicīgi lietotām zālēm nebija. Šīs analīzes pamatā bija vismaz 100 pacientu (> 5% pētītās pacientu grupas), kas vienlaicīgi 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 vienlaicīgi saņem CYP450 substrātus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Psoriāzes pētījumos nav vērtēts ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, tai skaitā bioloģiskiem līdzekļiem 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

Prospektīvi apkopotie dati par vidēju skaitu grūtniecību pēc ustekinumaba iedarbības, kuru iznākums ir zināms (tai skaitā 450 grūtniecībām, kuras šo zāļu iedarbībai bijušas pakļautas pirmajā trimestrī), neuzrāda palielinātu nozīmīgu iedzimtu malformāciju risku jaundzimušajam.

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 grūtniecības laikā izvairīties no Fymiskina lietošanas.

Ustekinumabs šķērso placentu un ir noteikts tādu 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 augstāks infekcijas risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana nav ieteicama divpadsmit 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 klīniskais ieguvums, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu, ja zīdaiņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms.

Barošana ar krūti

Ierobežoti publicētās literatūras dati 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 Fymkina, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Fymkina terapijas sievietei.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fymkina 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 kontrolētajos 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 6 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 psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos pieaugušajiem ziņotās blakusparādības, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijās 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, nātrene) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilakse, angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: sāpes mutes dobumā un rīklē 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 un hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Placebo kontrolētajos pētījumos pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu, infekcijas vai nopietnas infekcijas rādītāji ustekinumaba terapijas un placebo grupas pacientiem bija līdzīgi. Šo klīnisko pētījumu placebo kontrolētajā periodā 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, kas atbilst 15 227 pacientgadu ilgai ustekinumaba iedarbībai 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) un ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā pneimoniju, anālo abscesu, celulītu, divertikulītu, gastroenterītu un vīrusu infekcijām.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar latentu tuberkulozi, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar izoniazīdu, tuberkuloze neradās.

Ļaundabīgi audzēji

Placebo kontrolētajos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu periodos 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 100 novērošanas pacientgados (4 pacientiem 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,46 ar placebo ārstētiem pacientiem (2 pacientiem 433 novērošanas pacientgados).

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kas atbilst 15 205 pacientgadu ilgai ustekinumaba iedarbībai 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). Par ļaundabīgiem audzējiem (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 15 205 pacientgadu ilgas novērošanas laikā tika ziņots 76 pacientiem (pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, biežums bija 0,50 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šī ļaundabīgo audzēju sastopamība pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīga sastopamībai, kas paredzama vispārējā populācijā (standartizētā incidences attiecība bija 0,94 [95% ticamības intervāls: 0,73–1,81], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, melanoma, kolorektālais vēzis un krūts vēzis. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža sastopamība bija 0,46 gadījumi 100 pacientgadu ilgas novērošanas laikā

(69 pacientiem 15 165 pacientgadus ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama vispārējā 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).

Pediātriskā populācija

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

Ustekinumaba lietošanas drošums pētīts divos 3. fāzes pētījumos pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai 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.

Pediātriskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem ir Krona slimība

Ustekinumaba lietošanas drošums ir vērtēts vienā 1. fāzes un vienā 3. fāzes pētījumā pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību – attiecīgi ne ilgāk kā 240 nedēļas un 52 nedēļas. Kopumā drošuma profils šajā grupā (n = 71) bija līdzīgs tam, kas novērots iepriekš veiktajos pētījumos pieaugušajiem ar Krona slimību.

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.

Fymiskina 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 antivielas, kas specifiski piesaistās 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 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 komplementu 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 šūnas, kas satur antivielas, 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) 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 un Krona

slimību.

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

Pacientiem ar Krona slimību ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru, arī 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.

Imunizācija

Ilgstošā psoriāzes 2. pētījuma (PHOENIX 2) pagarinājuma fāzē pieaugušiem pacientiem, kuri 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 kontrolētajos pētījumos pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi un kuri bija kandidāti fototerapijai vai sistēmiskai terapijai. Bez tam randomizētā, maskēta eksperta, aktīvi kontrolētā pētījumā salīdzināja ustekinumabu un etanerceptu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi un 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, kuri bija randomizēti ustekinumaba grupā, saņēma 45 mg vai 90 mg devu 0. un 4. nedēļā, kam sekoja tāda pat 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 - *Psoriasis Area and Severity Index* uzlabošanās par vismaz 75%, salīdzinot ar pētījuma sākumu), tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu ustekinumabu ik pēc 12 nedēļām vai placebo (proti, terapijas pārtraukšana). Pacienti, kuri 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, kuri bija randomizēti ustekinumaba grupā, saņēma 45 mg vai 90 mg devu 0. un 4. nedēļā, kam sekoja papildu deva pēc 16 nedēļām. Pacienti, kuri 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 vai 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- *Dermatology Life Quality Index*) 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 $p < 0,001$ ustekinumaba 45 mg vai 90 mg grupai, salīdzinot ar placebo (PBO).

^b ĀVV = Ārsta 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 grupa, salīdzinot ar etanerceptu.

^b p = 0,012 ustekinumaba 45 mg grupa, 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 uzturošās terapijas 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 uzturošās terapijas 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 uzturošās terapijas grupā, bija PASI 75 reaģējušie. Pēc pieciem gadiem (244. nedēļā) 80% pacientu, kas tika atkārtoti randomizēti uzturošās terapijai, 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 mentālās komponentes 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 kontrolētajos pētījumos. Šiem pacientiem bija aktīvs PsA (≥ 5 pietūkušas un ≥ 5 jutīgas locītavas), neskatoties uz nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) vai slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu (DMARD- *disease modifying antirheumatic*) lietošanu. Pacientiem, kuri piedalījās šajos pētījumos, PsA diagnoze bija noteikta pirms vismaz sešiem mēnešiem. Tika iekļauti katra 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 entezīts 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 audzēja nekrozes faktora (α -TNF) antivielām nebija atļauta. 2. pētījumā vairums pacientu (58%, $n = 180$) jau bija ārstēti ar vienu vai vairākām α -TNF antivielām, un 70% šo pacientu ārstēšana ar α -TNF 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 - *American College of Rheumatology*) 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- *PsA response criteria*) 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 ankilozejošā spondilīta aktivitātes indeksa (BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 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, kuri iepriekš bija ārstēti ar α -TNF antivielām, 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%, salīdzinot ar 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. Definētajā 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 grupā). Minētā iedarbība tika novērota 1. pētījumā par PsA. Tiek uzskatīts, ka novērotā iedarbība nav atkarīga no vienlaicīgas MTX lietošanas un turpinās līdz 52. nedēļai (integrētā analīze) un 100. nedēļai (1. pētījums par PsA).

Fiziskās funkcijas un ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte

Saskaņā ar vērtējumu pēc Invaliditātes indeksa un Veselības stāvokļa vērtēšanas anketas (HAQ-DI- *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*), 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. 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 - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) 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.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsaucēs zālēm, kas satur ustekinumabu, vienā vai vairākās juvenīlā artrīta slimnieku pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Pierādīts, ka ustekinumabs pediatriskiem 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 pediatriskiem pacientiem 12–17 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi daudzcentru, 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (CADMUS). Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, lai saņemtu vai nu placebo (n = 37), vai ieteikto ustekinumaba devu (skatīt 4.2. apakšpunktu; n = 36), vai pusi 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 , ĀVV ≥ 3 un vismaz 10% KVL bojājuma, 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 ĀVV 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 (Pediatriskās 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 ĀVV 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. ĀVV, 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
ĀVV			
ĀVV slimība izzudusi (0) vai minimāla (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
ĀVV 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			
Pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējais (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 pediatrikālā 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 Score ir vispārējs ar veselību saistītās dzīves kvalitātes mērīšanas instruments, kas izstrādāts lietošanai bērnu un pusaudžu populācijās. Placebo grupai 12. nedēļā, N = 36.

^e $p = 0,028$

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. nedēļas 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 raksturojums bija salīdzināms.

Bērni (6-11 gadi)

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

Pētījumam piemēroti bija pacienti ar PASI ≥ 12 , ĀVV ≥ 3 un vismaz 10% KVL bojājuma, 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 uzlabošanos (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 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.

Krona slimība

Ustekinumaba drošumu un efektivitāti vērtēja trijos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos daudzcentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagi līdz smagi aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] rādītājs 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 rādītāja samazinājumu par ≥ 100 punktiem). Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bija atļauts vienlaicīgi lietot perorālus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un/vai antibiotikas, un 75 % pacienti turpināja saņemt vismaz vienas no šīm zālēm. Abos pētījumos pacientus randomizēja, lai viņi 0. nedēļā vienu reizi intravenozi saņemtu vai nu ieteicamo pielāgotu devu, kas bija aptuveni 6 mg/kg (skatīt Fymiskina 130 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu apraksta 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 konvencionāla terapija, tai skaitā 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. 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	101 (40,6%) ^b	66	106 (50,7%) ^a

	(27,1%)		(31,6%)	
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 rādītājs < 150; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI rādītāja samazinājums par vismaz 100 punktiem vai klīniskas remisijas esamība

70 punktu atbildes reakcija definēta kā CDAI rādītāja samazinājums vismaz par 70 punktiem

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija

** Neveiksmīga konvencionālā terapija

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) vērtēja 388 pacientus, kuriem 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).

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

	Placebo*	90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām	90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	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 rādītājs < 150; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI rādītāja 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 konvencionālā terapija, bet ne anti-TNF α terapija

[§] Pacienti, kuri ir refraktāri pret anti-TNF α terapiju vai kuriem 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 rādītājs $\geq$ 220 un rādītāja palielināšanās par $\geq$ 100 no sākotnējā CDAI rādītāja. 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 astotajā nedēļā nebija konstatējama klīniska atbildes reakcija uz ustekinumabu (476 pacienti), tika iesaistīti nerandomizētā uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) daļā un tajā laikā saņēma subkutānu 90 mg ustekinumaba injekciju.

Pēc astoņām nedēļām 50,5% pacientu bija sasniegta klīniska atbildes reakcija, un viņi turpināja saņemt uzturošo devu ik pēc 8 nedēļām; starp šiem 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% procentiem tika sasniegta klīniskā remisija 16 nedēļas pēc pirmās subkutānas 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 konvencionālā ārstēšana.

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 rādītāja, kas paredzēts Krona slimībai (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), izmaiņas kopš sākumstāvokļa; SES-CD ir salikts rādītājs, kuru nosaka čūlu esamība vai lielums, ar čūlām klātās gļotādas virsmas daļa, citu bojājumu skartās gļotādas virsmas daļa un sašaurinājumu vai striktūru esamība un veids 5 likumainās 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, kuri 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), salīdzinot ar 5/11 (45,5%) placebo lietojušajiem.

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. 8. nedēļā gan UNITI-1, gan UNITI-2 pacientiem, kuri lietoja ustekinumabu, tika konstatēts statistiski nozīmīgi izteiktāks un klīniski nozīmīgs IBDQ kopējā rādītāja un SF-36 mentālās komponentes apkopotā rādītāja, un UNITI 2 SF-36 fiziskās komponentes apkopotā rādītāja uzlabojums salīdzinājumā ar placebo. Pētījumā IM-UNITI šie uzlabojumi ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem līdz 44. nedēļai kopumā saglabājās labāk, salīdzinot ar placebo. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabojums pagarinājumā kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

Imūngenitāte

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. Efektivitātes samazināšanās netika novērota. Nav acīmredzamas saistības starp antivielu pret ustekinumabu rašanos un reakcijām injekcijas vietā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsaucēs zālēm, kas satur ustekinumabu, vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās Krona slimības indikācijai

(informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Krona slimība bērniem

Ustekinumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta 48 pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, izmantojot 3. fāzes daudzcentru pētījuma UNITI-Jr starpposma analīzes rezultātus pediatriem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (noteikts pēc Pediatrikās Krona slimības aktivitātes indeksa [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] punkti > 30) pēc 52 nedēļu ārstēšanas (8 nedēļas indukcijas terapijas un 44 nedēļu balstterapijas). Pētījumā iekļautiem pacientiem nebija atbilstošas atbildes reakcijas uz iepriekš lietotajām bioloģiskās izcelsmes vai konvencionālajām zālēm Krona slimības ārstēšanai, vai arī viņi tās nepanesa. Pētījumā bija nemaskēta indukcijas terapijas fāze, kuras laikā intravenozi ievadīja vienu aptuveni 6 mg/kg ustekinumaba devu (skatīt 4.2. apakšpunktu), un pēc šīs fāzes bija randomizētas dubultmaskētas subkutānas balstterapijas shēmas izmantošanas fāze, kuras laikā ik pēc 8 vai 12 nedēļām tika ievadītas 90 mg ustekinumaba devas.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija indukcijas fāzes 8. nedēļā (definēta kā ≤ 10 PCDAI punkti). Klīnisku remisiju sasniegušo pacientu īpatsvars bija 52,1% (25/48), un tas bija līdzīgs tam, kas novērota ustekinumaba 3. fāzes pētījumos pieaugušajiem.

Klīniska atbildes reakcija tika novērota jau 3. nedēļā. Pacientu īpatsvars ar klīnisko atbildes reakciju 8. nedēļā (definēta kā PCDAI punktu sākotnējā skaita samazināšanās par > 12,5, kad kopējais PCDAI punktu skaits nav lielāks par 30), bija 93,8% (45/48).

10. tabulā ir parādīti sekundāro mērķa kritēriju analīzes rezultāti līdz balstterapijas 44. nedēļai.

10. tabula. Sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkums līdz balstterapijas 44. nedēļai

	90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 23	90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 25	Pacientu kopējais skaits N = 48
Klīniska remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klīniska remisija bez kortikosteroīdu lietošanas [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klīniska remisija pacientiem, kuriem klīniska remisija ir bijusi indukcijas fāzes 8. nedēļā*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klīniska atbildes reakcija [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopiski apstiprināta atbildes reakcija [£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klīniska remisija ir definēta kā PCDAI ≤ 10 punkti.

§ Klīniska remisija bez kortikosteroīdu lietošanas ir definēta kā PCDAI ≤ 10 punkti, kad pirms balstterapijas 44. nedēļas vismaz 90 dienas pēc kārtas nav lietoti kortikosteroīdi.

† Klīniska atbildes reakcija ir definēta kā PCDAI punktu sākotnējā skaita samazināšanās par > 12,5, ja kopējais PCDAI punktu skaits nav lielāks par 30.

£ Endoskopiski apstiprināta atbildes reakcija ir definēta kā SES-CD punktu skaita samazināšanās par ≥ 50% vai SES-CD punktu skaita samazināšanās par ≤ 2 pacientiem, kuriem SES-CD punktu skaits ir bijis ≥ 3.

Devu ievadīšanas biežuma pielāgošana

Devas pielāgošanai bija piemēroti balstterapijas shēmu uzsākušie pacienti, kuriem saskaņā ar novērtējumu pēc PCDAI bija atbildes reakcijas zudums (*loss of response*, LOR). Pacientu ārstēšana tika nomainīta no ik pēc 12 nedēļām pret ik pēc 8 nedēļām vai arī tika turpināta ārstēšana ik pēc 8 nedēļām (fiktīva korekcija). Diviem pacientiem devas tika pielāgotas, saīsinot to ievadīšanas starplaikus. Šie pacienti (100 % pacientu; 2/2) klīnisku remisiju sasniedza 8 nedēļas pēc devas pielāgošanas.

Indukcijas devu shēmas un abu balstterapijas shēmu drošuma profils to pediatriko pacientu

populācijā, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ir līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušo populācijā, kuriem ir Krona slimība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iekaisuma biomarkieri serumā un izkārnījumos

Līdz balstterapijas 44. nedēļai C-reaktīvā proteīna (CRP) un fekālā kalprotektīna koncentrācija bija samazinājusies par attiecīgi 11,17 mg/l (24,159) un 538,2 mg/kg (1271,33).

Ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte.

Kopējie IMPACT-III un visu tās apakšsadaļu (zarnu simptomi, ar nogurumu saistīti sistēmiski simptomi un pašsajūta) rezultāti liecināja par klīniski nozīmīgu stāvokļa uzlabošanos pēc 52 nedēļām.

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 mediānā t_{max} 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

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 ($t_{1/2}$) pacientiem ar psoriāzi, psoriātisku artrītu vai Krona slimību 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 atbilstoši 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 koncentrācijas serumā-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 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. 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, 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..

Īpašas pacientu grupas

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

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

Pacientiem ar Krona slimību ustekinumaba klīrensa atšķirības ietekmēja ķermeņa masa, albumīnu līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, lai gan ķermeņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmē izkļiēdes tilpumu. Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja arī C reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti salīdzinājumā ar ne-aziātiem). Šo mainīgo ietekme bija ±20% robežās no atbilstošā FK parametra raksturīgās vai atsaucē 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.

Pediatriem pacientiem, kuriem bija Krona slimība un ķermeņa masa vismaz 40 kg, šo zāļu līdzsvara koncentrācija serumā bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušiem pacientiem ar Krona slimību.

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, 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 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 atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti, ietverot arī drošuma farmakoloģijas novērtējumu, neliecina par īpašu risku (piemēram, orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *cynomolgus* mērķaķiem 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.

Pētījumos ar dzīvniekiem devu līmeņi bija aptuveni 45 reizes lielāki nekā lielākā līdzvērtīgā pacientiem ar psoriāzi paredzētā ievadāmā deva, un mērķaķiem tā izraisīja maksimālo līmeni serumā, kas bija vairāk nekā 100 reižu augstāks nekā cilvēkiem novērotais.

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

L-histidīns
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH regulēšanai)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Fymskina 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
3 gadi

Fymskina 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
3 gadi

Atsevišķas pilnšļirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30 °C ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšļirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja, un izmešanas datums. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo uz kastītes uzdrukāto derīguma termiņa beigu datumu. Ja šļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30 °C), to nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Šļirce jāizmet, ja tā netiek izlietota 30 dienu laikā, uzglabājot 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 pilnšļirces drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C (skatīt

6.3. apakšpunktā).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Fymiskina 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Fymiskina 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīduma I klases stikla šļircē (1 ml) ar fiksētu nerūsējošā tērauda adatu, lateksa nesaturošu adatas uzgali un brombutila gumijas virzuļa aizbāzni. Šļircei ir pasīvs drošības aizsargs.

Fymiskina pieejams iepakojumā pa 1 pilnšļircei.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumu Fymiskina flakonā vai pilnšļircē nedrīkst sakratīt. Pirms subkutānas ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz brūni dzeltens. Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai kļuvis duļķains, vai arī ja tajā ir svešas daļiņas. Pirms lietošanas Fymiskina jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (tas prasa apmēram pusstundu). Sīkāki norādījumi par lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā.

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Fymiskina 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/24/1862/001

Fymiskina 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/24/1862/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 25. septembris

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

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21
88471 Laupheim
Vācija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

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 īpašniekam (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.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (130 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fymiskina 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: EDTA dinātrija sāls dihidrāts, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlora monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80, saharoze, 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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1862/003

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)

Fymiskina 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ustekinumabum

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nesakrafīt.

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**

Fymiskina 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: saharoze, L-histidīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām, sālskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.
Subkutānai 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
Izmešanas datums, ja uzglabāts istabas temperatūrā: _____

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 30 dienām pēc kārtas, 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**

Formycon AG

Fraunhoferstraße 15

82152 Martinsried/Planegg

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1862/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

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

Fymiskina 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
PILNŠĻIRCES MARKĒJUMA TEKSTS (45 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Fymiskina 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**

Fymiskina 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: saharoze, L-histidīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām, sālskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē
90 mg/1 ml
1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.
Subkutānai 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
Izmešanas datums, ja uzglabāts istabas temperatūrā:

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 30 dienām pēc kārtas, 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**

Formycon AG

Fraunhoferstraße 15

82152 Martinsried/Planegg

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1862/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

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

Fymiskina 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)

Fymiskina 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

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

1. Kas ir Fymiskina un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Fymiskina

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

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

Kādam nolūkam lieto Fymiskina

Fymiskina lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

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 Fymiskina, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Fymiskina lietošanas

Nelietojiet Fymiskina 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 Fymiskina lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fymiskina lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Pirms ārstēšanas ārsts novērtēs Jūsu

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Fymskina lietošanas pastāstiet ārstam, ja:

- **Jums jebkad ir bijusi alerģiska reakcija uz ustekinumabu.** Ja neesat pārliecināts, jautājiet ārstam;
- **Jums kādreiz ir bijis jebkāds vēža veids,** jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, Fymskina, vājina imūnās sistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- **Jums psoriāze ir ārstēta ar citām bioloģiskās izcelsmes zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti ir injicējamas),** jo var paaugstināties 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 normālas ādas zonās;
- **Jums 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 Fymskina 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 Fymskina 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 Fymskina 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 vienlaicīgi 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

Fymskina nav ieteicams lietot bērniem ar ķermeņa masu mazāk par 40 kg, kuriem ir Krona slimība.

Citas zāles, vakcīnas un Fymskina

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja Jūs lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot kādas citas zāles;
- ja Jums nesen bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Fymskina lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymskina, pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek lietota pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka esat ārstēta ar Fymskina. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymskina, pirmajos divpadsmit

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, augstāks iedzimtu defektu risks nav novērsts, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tādēļ grūtniecības laikā no Fymiskina lietošanas ieteicams izvairīties.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un jālieto atbilstoša kontracepcija, kamēr lietojat Fymiskina un vismaz 15 nedēļas pēc Fymiskina lietošanas pabeigšanas.
- Ustekinumabs, šķērsojot placentu, var nokļūt vēl nedzimušajā bērnā. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Fymiskina, Jūsu bērnam ir iespējams augstāks 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 Fymiskina. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymiskina, pirmajos divpadsmit 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 Fymiskina – vienlaicīgi to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Fymiskina satur nātriju

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

Fymiskina satur polisorbātus

Šīs zāles satur 10,4 mg polisorbāta 80 katrā 26 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Fymiskina

Fymiskina paredzēta lietošanai Krona slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

Fymiskina 130 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija) vismaz vienu stundu. Pārrunājiet ar ārstu, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad būs jāierodas uz pārbaudēm.

Cik daudz Fymiskina ievada

Ārsts noteiks, cik daudz Fymiskina Jums jāsaņem un cik ilgi tā jāievada.

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

- Ārsts noteiks Jums ieteicamo intravenozas 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 Fymkina, ko ievadīs injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija), un tā ik pēc 12 nedēļām.

Bērni ar Krona slimību un ķermeņa masu vismaz 40 kg

- Ārsts ieteicamo intravenozai infūzijai nepieciešamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu.

Jūsu ķermeņa masa	Deva
≥ 40 kg līdz ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg līdz ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Astoņas nedēļas pēc intravenozās sākumdevas ievadīšanas Jūs saņemsiet nākamo Fymkina 90 mg devu zemādas (subkutānas) injekcijas veidā, un pēc tam šādas devas tiks ievadītas ik pēc 12 nedēļām.

Kā Fymkina ievada

- Pirmo Fymkina devu Krona slimības ārstēšanai ievada ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija).

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

Ja esat aizmirsis lietot Fymkina

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

Ja pārtraucat lietot Fymkina

Fymkina lietošanu pārtraukt nav bīstami. Taču tad, ja pārtrauksiet lietošanu, simptomi Jums 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 ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

- Ustekinumabu saturošo līdzekļu lietotājiem nopietnas alerģiskas reakcijas (“anafilakse”) ir reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem). Pazīmes ir:
 - o apgrūtināta elpošana vai rīšana;
 - o zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai apdullumu;
 - o sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska.
- Biežas alerģiskas reakcijas pazīmes ir ādas izsitumi vai nātrene (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Ar infūziju saistītas reakcijas - ja Jums ārstē Krona slimību, pirmā Fymkina deva tiek ievadīta pilienvēdā caur sistēmu vēnā (intravenoza infūzija). Dažiem pacientiem ustekinumabu saturošo līdzekļu 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 Fymskina.

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

- deguna vai rīkles infekcijas un parastā saaukstēšanās ir bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- elpceļu infekcijas ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- zemādas audu iekaisums (“celulīts”) ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- jostas roze (sāpīgu izsitumu ar pūslīšiem veids) ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Fymskina 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, tai skaitā infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportūnistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir bijušas oportūnistiskas infekcijas galvas smadzenēs (encefalīts vai meningīts), plaušās vai acīs.

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

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, svīšana nakts laikā un 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 ārstam. Tās var būt infekciju, piemēram, elpceļu, ādas infekciju, jostas rozes vai oportūnistisko infekciju, kurām var būt nopietnas komplikācijas, pazīmes. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Jūsu ārsts var nolemt, ka nedrīkstat lietot Fymskina, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta ārstam arī par to, ka Jums ir kādas vaļējas brūces vai iekaisumi, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās — ādas apsārtuma pastiprināšanās un lēņveida 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 ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var rasties 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 (var rasties 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”), kas parasti ir pārejoši;
- psoriāzes izmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- akne.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt ar niezi vai sāpēm (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu izmaiņas (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 (var rasties 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, vienlaicīgi 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 Fymiskina

- Fymiskina 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.
- Fymiskina 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 “Fymiskina 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.

Fymiskina 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 Fymiskina satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katrs 26 ml flakons satur 130 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir EDTA dinātrijs sāls dihidrāts, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlora monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 (E 433), saharoze un ūdens injekcijām.

Fymskina ārējais izskats un iepakojums

Fymskina ir dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz brūngani 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

Formycon AG
 Fraunhoferstraße 15
 82152 Martinsried/Planegg
 Vācija

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

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

Formycon AG
 Tel/Tél/Тел./Τηλ/Τήλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Vācija

ratiopharm GmbH
 Tel: +49 731 402 02

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

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

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Fymskina flakonu skaitu atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu, 2. tabulu). Katrā 26 ml Fymskina flakonā ir 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Fymskina flakonus.
2. Paņemiet no 250 ml infūziju maisa un izlejiet tādu tilpumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma, kas atbilst pievienojamam Fymskina tilpumam. (Uz katru nepieciešamo Fymskina flakonu izlejiet 26 ml nātrija hlorīda: uz 2 flakoniem — izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem — izlejiet 78 ml, 4 flakoniem — 104 ml).
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Fymskina 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 24 stundām.
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

Ja nepieciešams, atšķaidīto šķīdumu infūzijām jāuzglabā istabas temperatūrā. Pēc atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz ne vēlāk kā pēc 24 stundām. Nesasaldēt.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Fymiskina 45 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē 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 Fymiskina ievadīs bērnam, uzmanīgi izlasiet šo informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest 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 Fymiskina un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fymiskina lietošanas
3. Kā lietot Fymiskina
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fymiskina
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Fymiskina un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Fymiskina

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

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

Kādam nolūkam lieto Fymiskina

Fymiskina lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- perēkļveida psoriāze – pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātisks artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga vai smaga Krona slimība – pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Perēkļveida psoriāze

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

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

Fymiskina lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir vidēji smaga vai 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 Fymiskina, 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 Fymiskina, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Fymiskina lietošanas

Nelietojiet Fymiskina 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 pārliedzināts, vai kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Fymiskina lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Fymiskina lietošanas pastāstiet ārstam, ja:

- **Jums jebkad ir bijusi alerģiska reakcija uz ustekinumabu.** Ja neesat pārliedzināts, jautājiet ārstam;
- **Jums kādreiz ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, Fymiskina, vājina imūnās sistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- **Jums 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 normālas ādas zonās;**
- **Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija uz Fymiskina injekciju** –alerģiskas reakcijas pazīmes skatīt 4. punktā “Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības”;
- **Jums 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 Fymiskina 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 Fymiskina 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 Fymiskina 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 vienlaicīgi 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

Fymiskina nav ieteicams lietot bērniem, kuriem ir psoriāze, līdz 6 gadu vecumam, bērniem ar ķermeņa masu mazāk par 40 kg un kuriem ir Krona slimība, vai bērniem, kuriem ir psoriātisks artrīts, līdz 18 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā tās lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Fymiskina

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja Jūs lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot kādas citas zāles;
- ja Jums nesen bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Fymiskina lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymiskina, pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek lietota pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka esat ārstēta ar Fymiskina. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymiskina, pirmajos divpadsmit 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, augstāks iedzimtu defektu risks nav novērots, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tādēļ grūtniecības laikā no Fymiskina lietošanas ieteicams izvairīties.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un jālieto atbilstoša kontracepcija, kamēr lietojat Fymiskina un vismaz 15 nedēļas pēc Fymiskina lietošanas pabeigšanas.
- Ustekinumabs, šķērsojot placentu, var nokļūt vēl nedzimušajā bērņā. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Fymiskina, Jūsu bērnam ir iespējams augstāks 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 Fymiskina. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymiskina, pirmajos divpadsmit 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 Fymiskina – vienlaicīgi to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Fymiskina satur polisorbātus

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē, kas līdzvērtīgi 0,04 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Fymiskina

Fymiskina paredzēta lietošanai slimību, kuru gadījumā indicēta Fymiskina 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 Fymiskina ievada

Ārsts noteiks, cik daudz Fymiskina Jums jālieto un cik ilgi tā jāievada.

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

- Ieteicamā sākumdeva ir 45 mg Fymiskina. Pacienti 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

- Ārstēšanas laikā pirmo Fymiskina devu — aptuveni 6 mg/kg — Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākumdevas nākamo 90 mg Fymiskina 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 Fymiskina 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

- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, arī Fymiskina daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Ja sverat mazāk nekā 60 kg, neviena Fymiskina zāļu forma nav piemērota bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg, tāpēc jāizmanto citas ustekinumabu saturošas zāles.
- Ja sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Fymiskina.
- Ja sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Fymiskina.
- Pēc sākumdevas nākamo devu saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad reizi 12 nedēļās.

Bērni ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Krona slimība

- Ārstēšanas laikā pirmo Fymiskina devu – aptuveni 6 mg/kg - Jums ievadīs ārsts pilienu veidā rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākumdevas nākamo Fymiskina 90 mg devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām un pēc tam ik pēc 12 nedēļām zemādas (subkutānas) injekcijas veidā.
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas Fymiskina 90 mg devas var tikt ievadītas ik pēc 8 nedēļām. Par to, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Kā Fymiskina ievada

- Fymiskina ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Ārstēšanas sākumā Fymiskina Jums injicēs medicīniskais personāls vai medicīnas māsas.
- Taču Jūs un ārsts varat lemt, ka ievadīsiet Fymiskina sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā injicēt sev Fymiskina. 6 gadus veciem un vecākiem bērniem Fymiskina ieteicams ievadīt veselības aprūpes speciālistam vai aprūpētājam pēc atbilstošas apmācības.
- Informāciju par to, kā injicēt Fymiskina, 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 Fymiskina vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Fymiskina

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Fymiskina

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar 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 ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

- Ustekinumabu saturošu līdzekļu lietotājiem nopietnas alerģiskas reakcijas (“anafilakse”) ir reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 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 (var rasties 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 Fymiskina.

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

- deguna vai rīkles infekcijas un parastā saaukstēšanās ir bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- elpceļu infekcijas ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- zemādas audu iekaisums (“celulīts”) ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- jostas roze (sāpīgu izsitumu ar pūslīšiem veids) ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Fymiskina 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, tai skaitā infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportunistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir bijušas oportunistiskas infekcijas galvas smadzenēs (encefalīts vai meningīts), plaušās vai acīs.

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

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi un svīšana nakts laikā un 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 ārstam. Tās var būt infekciju, piemēram, elpceļu, ādas infekciju, jostas rozes vai oportūnistisko infekciju, kurām var būt nopietnas komplikācijas, pazīmes. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Jūsu ārsts var nolemt, ka nedrīkst lietot Fymiskina, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta 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 (var rasties 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 (var rasties 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”), kas parasti ir pārejoši;
- psoriāzes izmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- akne.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt ar niezi vai sāpēm (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu izmaiņas (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 (var rasties 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, vienlaicīgi 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 Fymiskina

- 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 Fymiskina pilnšļirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30 °C ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšļirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja, un izmešanas datums. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo uz kastītes uzdrukāto derīguma termiņa beigu datumu. Ja šļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30 °C), to nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Šļirce jāizmet, ja tā netiek izlietota 30 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.
- Nedrīkst sakratīt Fymiskina 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 “Fymiskina 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.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fymiskina satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, polisorbāts 80 (E433), saharoze, ūdens injekcijām un sālskābe (pH regulēšanai).

Fymiskina ārējais izskats un iepakojums

Fymiskina ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz brūngani dzeltens šķidrums injekcijām. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 1 ml stikla pilnšļircē. Katra pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķiduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Formycon AG

Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

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

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

Formycon AG

Tel/Tél/Тел./Τηλ/Τηλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Vācija

ratiopharm GmbH

Tel: +49 731 402 02

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

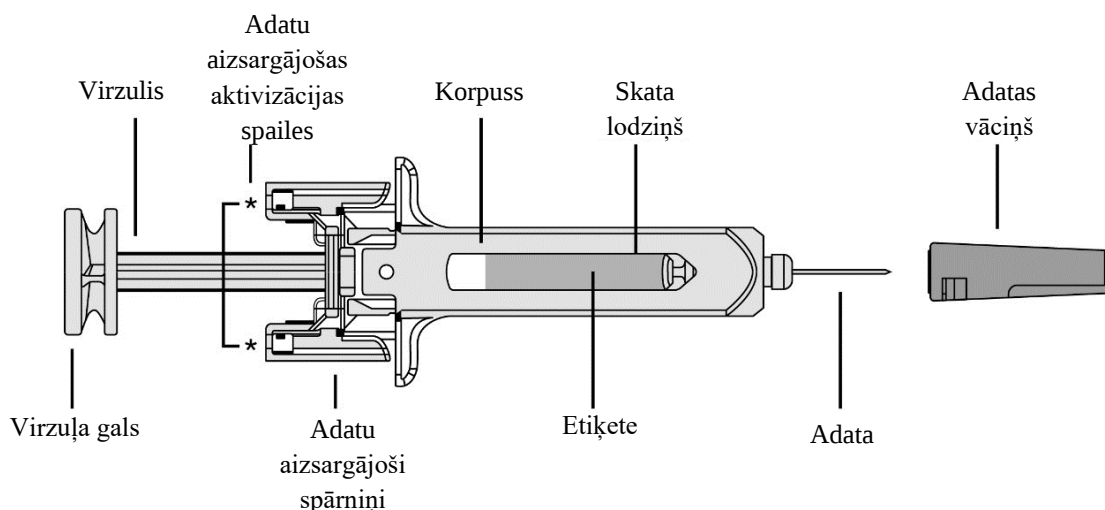
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

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 Fymskina. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Fymskina. Vaicājiēt ārstam, ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev. 6 gadus veciem un vecākiem bērniem Fymskina ieteicams ievadīt veselības aprūpes speciālistam vai aprūpētājam pēc atbilstošas apmācības.

- Fymskina nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem šķidrumiem injekcijām.
- Nedrīkst sakratīt Fymskina pilnšīrces, jo spēcīga sakratīšana var bojāt šīs zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir stipri sakratītas.

1. zīmējumā parādīts pilnšīrces ārējais izskats.



1. zīmējums

1. Pārbaudiet pilnšīrcu skaitu un sagatavojiet materiālus

Pilnšīrces sagatavošana lietošanai

- Izņemiet pilnšīrci(-es) no ledusskapja. Aptuveni pusstundu paturiet pilnšīrci ārpus kastītes. Tas ļaus šķidrumam sasilt līdz komfortablai temperatūrai (istabas temperatūrai), lai varētu izdarīt injekciju. Kamēr ļaujat pilnšīrcei sasilt līdz istabas temperatūrai, nenoņemiet šīrces adatas vāciņu.
- Turiet pilnšīrci 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 pilnšīrces adatas vāciņu.
- Lai nepieļautu priekšlaicīgu adatas aizsegšanu ar adatas aizsargu (kā 1. zīmējumā norādīts ar zvaigznītēm *), nepieskarieties adatas aizsarga aktivizācijas spailēm.
- Nelietojiet pilnšīrci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

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

- pilnšīrcu skaits un stiprums ir pareizs
 - o ja Jūsu deva ir 45 mg, Jums nepieciešama viena Fymskina 45 mg pilnšīrce;
 - o ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešamas divas Fymskina 45 mg pilnšīrces un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Šīm injekcijām izvēlieties divas dažādas vietas (piemēram, vienu injekciju izdariet labajā augšstilbā, bet otru – kreisajā augšstilbā) un ievadiet injekcijas vienu pēc otras;
- tās ir īstās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšīrce nav bojāta;
- šķīdums pilnšīrcē ir caurspīdīgs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz brūngani

dzeltens;

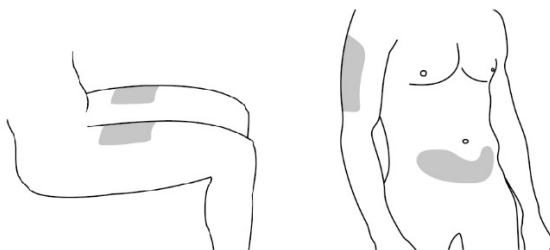
- šķīdums pilnšļircē nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur nekādas svešas daļiņas;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.

Sameklējiet visu injekcijai nepieciešamo un izkārtojiet 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.).

- Fymkina 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.



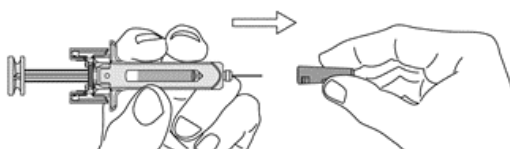
2. zīmējums.

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**.

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

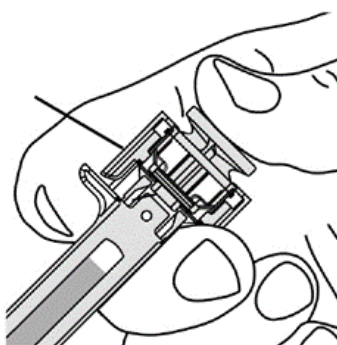
- Turiet pilnšļirci starp vienas rokas vidējo un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galviņas, bet ar otru roku maigi satveriet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Ar vienu strauju kustību līdz galam ievadiet adatu ādā (skatīt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



4. zīmējums

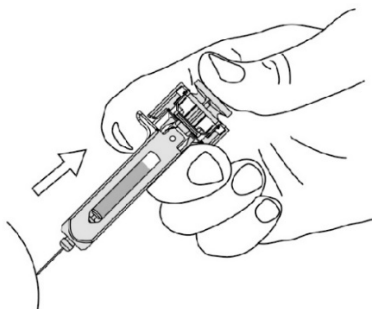
- Spiežot virzuli, līdz tā galviņa pilnīgi atrodas starp adatas aizsarga spārnīņiem, injicējiet visu zāļu devu (skatīt 5. zīm.).

Adatu
aizsargājoši
spārnīņi



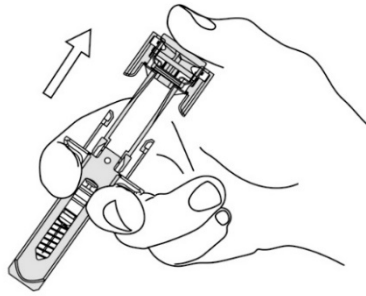
5. zīmējums

- 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 adatas 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 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

Fymiskina 90 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē 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 Fymiskina ievadis bērnam, uzmanīgi izlasiet šo informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest 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 Fymiskina un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fymiskina lietošanas
3. Kā lietot Fymiskina
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fymiskina
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Fymiskina un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Fymiskina

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

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

Kādam nolūkam lieto Fymiskina

Fymiskina lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- perēkļveida psoriāze – pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātisks artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga vai smaga Krona slimība – pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Perēkļveida psoriāze

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

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

Fymiskina lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir vidēji smaga vai 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 Fymiskina, 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 Fymiskina, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Fymiskina lietošanas

Nelietojiet Fymiskina 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 pārliedzināts, vai kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Fymiskina lietošanas pārrunāriet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Fymiskina lietošanas pastāstiet ārstam, ja:

- **Jums jebkad ir bijusi alerģiska reakcija uz ustekinumabu.** Ja neesat pārliedzināts, jautājiet ārstam;
- **Jums kādreiz ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, Fymiskina, vājina imūnās sistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- **Jums psoriāze ir ārstēta ar citām bioloģiskās izcelsmes zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti ir injicējamas)**, jo var paaugstināties vēža risks;
- **Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;**
- **Jums ir jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajās vai normālas ādas zonās;**
- **Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija uz Fymiskina injekciju.** Alerģiskas reakcijas pazīmes skatīt 4. punktā "Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības";
- **Jums 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 Fymiskina 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

- Fymskina 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 Fymskina 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 vienlaicīgi 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

Fymskina nav ieteicams lietot bērniem, kuriem ir psoriāze, līdz 6 gadu vecumam, bērniem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg un Krona slimību vai bērniem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir psoriātisks artrīts, jo šajā vecuma grupā tās lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Fymskina

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja Jūs lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot kādas citas zāles;
- ja Jums nesen bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Fymskina lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymskina, pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek lietota pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka esat ārstēta ar Fymskina. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymskina, pirmajos divpadsmit 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, augstāks iedzimtu defektu risks nav novērots, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tādēļ grūtniecības laikā no Fymskina lietošanas ieteicams izvairīties.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un jālieto atbilstoša kontracepcija, kamēr lietojat Fymskina un vismaz 15 nedēļas pēc Fymskina lietošanas pabeigšanas.
- Ustekinumabs, šķērsojot placentu, var nokļūt vēl nedzimušajā bērņā. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Fymskina, Jūsu bērnam ir iespējams augstāks 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 Fymskina. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Fymskina, pirmajos divpadsmit 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 Fymskina – vienlaicīgi to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Fymiskina satur polisorbātus

Šīs zāles satur 0,04 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē, kas līdzvērtīgi 0,04 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Fymiskina

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

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

Cik daudz Fymiskina ievada

Ārsts noteiks, cik daudz Fymiskina Jums jālieto un cik ilgi tā jāievada.

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

- Ieteicamā sākumdeva ir 45 mg Fymiskina. Pacienti 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

- Ārstēšanas laikā pirmo Fymiskina devu — aptuveni 6 mg/kg — Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākumdevas nākamo 90 mg Fymiskina 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 Fymiskina 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

- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, arī Fymiskina daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Ja sverat mazāk nekā 60 kg, neviena Fymiskina zāļu forma nav piemērota bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg, tāpēc jāizmanto citas ustekinumabu saturošas zāles.
- Ja sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Fymiskina.
- Ja sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Fymiskina.
- Pēc sākumdevas nākamo devu saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad reizi 12 nedēļās.

Bērni ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Krona slimība

- Ārstēšanas laikā pirmo Fymiskina devu — aptuveni 6 mg/kg — Jums ievadīs ārsts, to pilienveidā rokas vēnā (intravenozas infūzija). Pēc sākumdevas nākamo Fymiskina 90 mg devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām un pēc tam ik pēc 12 nedēļām zemādas (subkutānas) injekcijas veidā.
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas Fymiskina 90 mg devas var tikt ievadītas ik pēc 8 nedēļām. Par to, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Kā Fymiskina ievada

- Fymiskina ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Ārstēšanas sākumā Fymiskina Jums injicēs medicīniskais personāls vai medicīnas māsas.
- Taču Jūs un ārsts varat lemt, ka ievadīsiet Fymiskina sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā injicēt sev Fymiskina. 6 gadus veciem un vecākiem bērniem Fymiskina ieteicams ievadīt

veselības aprūpes speciālistam vai aprūpētājam pēc atbilstošas apmācības.

- Informāciju par to, kā injicēt Fymiskina, 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 Fymiskina vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Fymiskina

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Fymiskina

Fymiskina lietošanu pārtraukt nav bīstami. Taču tad, ja pārtrauksiet 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.

- Ustekinumabu saturošu līdzekļu lietotājiem nopietnas alerģiskas reakcijas (“anafilakse”) ir reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem). Pazīmes ir:
 - o apgrūtināta elpošana vai rīšana;
 - o zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai apdullumu;
 - o sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska.
- Biežas alerģiskas reakcijas pazīmes ir ādas izsitumi vai nātrene (var rasties 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 Fymiskina.

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

- deguna vai rīkles infekcijas un parastā saaukstēšanās ir bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- elpceļu infekcijas ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- zemādas audu iekaisums (“celulīts”) ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- jostas roze (sāpīgu izsitumu ar pūslīšiem veids) ir retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Fymiskina 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, tai skaitā infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportūnistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir bijušas oportūnistiskas

infekcijas galvas smadzenēs (encefalīts vai meningīts), plaušās vai acīs.

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

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi un svīšana nakts laikā un 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 ārstam. Tās var būt infekciju, piemēram, elpceļu, ādas infekciju, jostas rozes vai oportūnistisko infekciju, kurām var būt nopietnas komplikācijas, pazīmes. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Jūsu ārsts var nolemt, ka nedrīkst lietot Fymskina, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta 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 ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var rasties 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 (var rasties 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”), kas parasti ir pārejoši;
- psoriāzes izmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- akne.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt ar niezi vai sāpēm (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu izmaiņas (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 (var rasties 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, vienlaicīgi 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 Fymiskina

- 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 Fymiskina pilnšļirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30 °C ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšļirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja, un izmešanas datums. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo uz kastītes uzdrukāto derīguma termiņa beigu datumu. Ja šļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30 °C), to nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Šļirce jāizmet, ja tā netiek izlietota 30 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.
- Nedrīkst sakratīt Fymiskina 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 “Fymiskina 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.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fymiskina satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra 1 ml pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, polisorbāts 80 (E433), saharoze, ūdens injekcijām un sālskābe (pH regulēšanai).

Fymiskina ārējais izskats un iepakojums

Fymiskina ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz brūngani dzeltens šķidrums injekcijām. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 1 ml stikla pilnšļircē. Katra pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba 1 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

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

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

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Tlf/Tηλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Vācija
ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

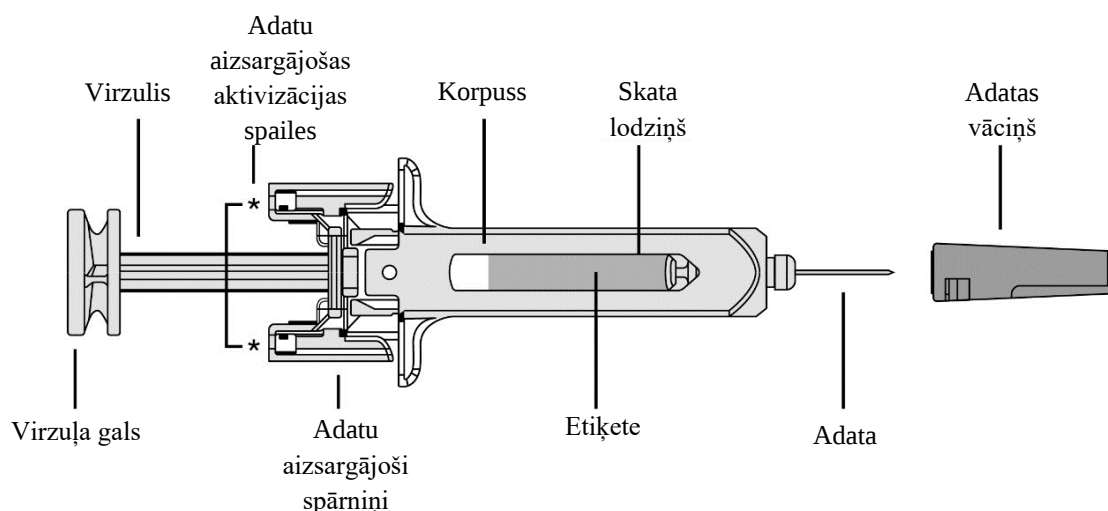
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/>.

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 Fymskina. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Fymskina. Vaicājiēt ārstam, ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev. 6 gadus veciem un vecākiem bērniem Fymskina ieteicams ievadīt veselības aprūpes speciālistam vai aprūpētājam pēc atbilstošas apmācības.

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

1. zīmējumā parādīts pilnšļirces ārējais izskats.



1. zīmējums

1. Pārbaudiet pilnšļirci skaitu un sagatavojiet materiālus

Pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Izņemiet pilnšļirci(-es) no ledusskapja. Aptuveni pusstundu paturiet pilnšļirci ārpus kastītes. Tas ļaus šķidrumam sasilt līdz komfortablai temperatūrai (istabas temperatūrai), lai varētu izdarīt injekciju. 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.
- Lai nepieļautu priekšlaicīgu adatas aizsegšanu ar adatas aizsargu (kā 1. zīmējumā norādīts ar zvaigznītēm *), nepieskarieties adatas aizsarga aktivizācijas spailēm.
- Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

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

- pilnšļircu skaits un stiprums ir pareizs
0 ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešama viena Fymskina 90 mg pilnšļirce;
- tās ir īstās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķidrums pilnšļircē ir caurspīdīgs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai nedaudz brūngani dzeltens;

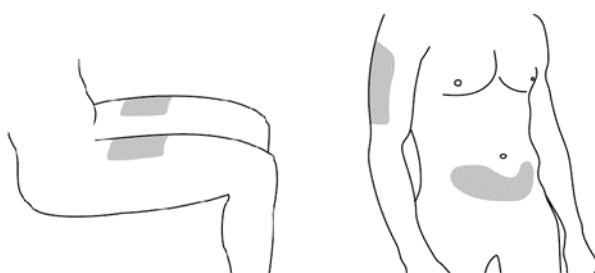
- šķīdums pilnšļircē nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur nekādas svešas daļiņas;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.

Sameklējiet visu injekcijai nepieciešamo un izkārtojiet 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.).

- Fymaskina 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.



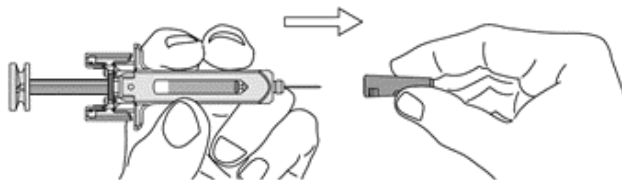
2. zīmējums. Ar pelēku krāsu iekrāsotās vietās ieteicams veikt injekciju

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**.

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 šķidrums 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 injicējiet tūlīt pēc adatas vāciņa noņemšanas.

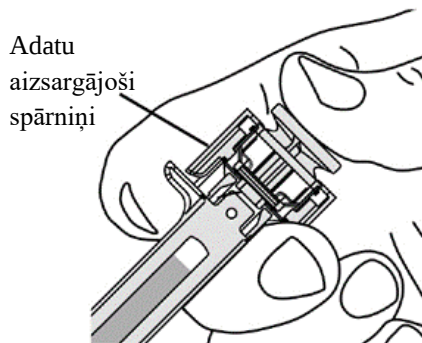
4. Injicējiet devu

- 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.).



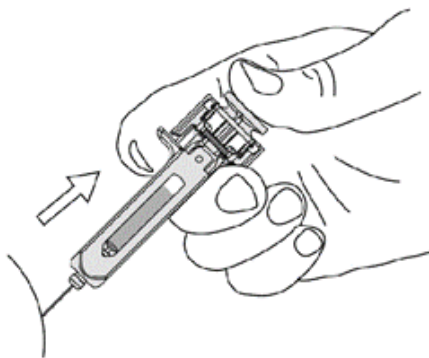
4. zīmējums

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



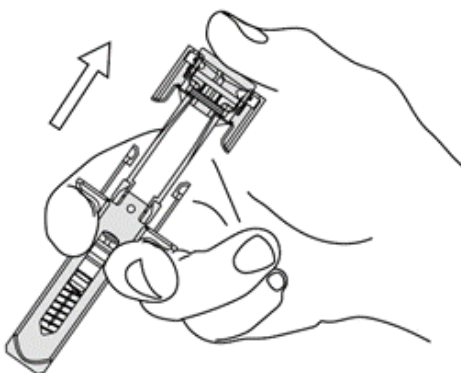
5. zīmējums

- 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 adatas 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