

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyzchiva 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krona slimība

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Krona slimība

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

1. tabula. Sākotnējā intravenozā Pyzchiva deva

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

^a Aptuveni 6 mg/kg.

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

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

Nieru vai aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Pyzchiva 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 uzskaņitajām palīgvielām.

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku vai reaktivizēt latentas infekcijas.

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

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

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

Pirms ustekinumaba terapijas uzsākšanas jāvērtē, vai pacientam nav tuberkuloze. Ustekinumabu nedrīkst ievadīt pacientam ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktū). Pirms ustekinumaba

ievadīšanas jāsāk latentas tuberkulозes infekcijas ārstēšana. Prettuberkulозes terapija pirms ustekinumaba lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir latenta vai aktīva tuberkuloze un kuriem nav iespējams pierādīt adekvātu terapijas kursu. Pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, terapijas laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē aktīvas tuberkulозes izpausmes un simptomi.

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

Laundabīgi audzēji

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

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

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

Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskās reakcijas

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

Kliniskajos pētījumos tika novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām uz infūziju. Ja tiek novērota nopietna vai dzīvībai bīstama reakcija, jāsāk atbilstoša terapija un jāpārtrauc ustekinumaba lietošana.

Respiratorās reakcijas

Ustekinumaba pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par alergiska alveolīta, eozinofiliskas pneimonijas un neinfekcizas organizējošas pneimonijas gadījumiem. Kliniskās 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. Ustekinumaba terapijas laikā regulāri jāvērtē kardiovaskulāras slimības riska faktori.

Vakcinācija

Ieteicams vienlaicīgi ar ustekinumabu neievadīt dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (piemēram, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)). Specifiski pētījumi, kuros piedalītos pacienti, kuriem nesen ievadīta dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīna, nav veikti. Dati par dzīvu vakcīnu sekundāru infekcijas transmisiju pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, nav pieejami. Pirms vakcinēšanas ar

dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnu terapija ar ustekinumabu jāpārtrauc vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās devas, un to var atsākt ne ātrāk kā 2 nedēļas pēc vakcinēšanas. Papildu informāciju un norādes par imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu pēc vakcinēšanas zāļu ordinētāji var meklēt konkrētu vakcīnu zāļu aprakstā.

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

Pacientiem, kuri lieto ustekinumabu, 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 bioloģiskajām zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Piesardzība jāievēro, apsverot citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu vienlaicīgi ar ustekinumabu vai pārejot no terapijas ar citām imūnsupresīvām bioloģiskajām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnterapija

Ustekinumaba lietošana nav novērtēta pacientiem, kuriem veikta alergijas imūnterapija. Nav zināms, vai ustekinumabs var ietekmēt alergijas 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 perēķveida psoriāzi var rasties psoriātiskā eritrodermija, un tās klīniskie simptomi var neatšķirties no eksfoliatīvā dermatīta simptomiem. Pacientu ar psoriāzi novērošanas laikā ārstiem ir jāseko, vai nerodas psoriātiskās eritrodermijas vai eksfoliatīvā dermatīta simptomi. Ja šādi simptomi rodas, jāsāk atbilstoša terapija. Ja rodas aizdomas par reakciju uz zālēm, ustekinumaba lietošana jāpārtrauc.

Vilkēdei līdzīgas patoloģijas

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nātrijs daudzums

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi ar ustekinumabu nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

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

Mijiedarbības pētījumi cilvēkiem nav veikti. 3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzē pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaicīgi biežāk parakstīto zāļu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicīlskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaicīgi lietotajām 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 rezultāti 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 bioloģiskajām zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Pēc ustekinumaba iedarbības prospektīvi apkopoti dati par vidēju skaitu grūtniecību ar zināmu iznākumu (tai skaitā 450 grūtniecībām, kurās šo zāļu iedarbībai bijušas pakļautas pirmajā trimestrī), neliecina par nozīmīgu iedzimtu anomāliju paaugstinātu 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 izvairīties no ustekinumaba lietošanas grūtniecības laikā.

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu pieaugušajiem kontrolētajos periodos ar ustekinumaba lietošanu saistītās visbiežākās blakusparādības ($> 5\%$ pacientu) bija nazofaringīts un galvassāpes. Vairumā gadījumu šīs blakusparādības tika uzskatītas par vieglām, un to dēļ nebija jāpārtrauc pētījuma zāļu lietošana. Visnepietnākās 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 apraksttie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem 14 2. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6709 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 825 pacienti, kuriem bija čūlainais kolīts). Šo klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos posmos ustekinumabu pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus vai 1 gadu (attiecīgi 4577 un 3253 pacienti ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu) vai vismaz četrus vai piecus gadus (attiecīgi 1482 un 838 pacienti ar psoriāzi).

2. tabulā saraksta veidā apkopotas pieaugušajiem veiktajos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos ziņotās blakusparādības, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav ziņāms (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 elpcelu infekcijas, nazofaringīts, sinusīts Retāk: celulīts, zobu infekcijas, jostas roze, dziļo elpcelu infekcijas, vīrusu izraisītās augšējo elpcelu infekcijas, vulvovaginalas sēnīšu infekcijas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums: blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (arī izsitumi un nātrene) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilakse un angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: sāpes rīkles galā un balsenē Retāk: aizlikts deguns Reti: alerģisks alveolīts, eozinofiliska pneimonija Ļoti reti: organizējoša pneimonija*
Kuņķa 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, mialgija, artralgija Ļoti reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: nespēks, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Retāk: reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana, hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija

* Skaņā 4.4. apakšpunktā "Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 11 581 pacientgadu ilga medikamenta iedarbība uz 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju un nopietnu infekciju rādītājs bija attiecīgi 0,91 un 0,02 gadījumi novērošanas pacientgadā (199 nopietnas infekcijas 11 581 novērošanas pacientgadā); nopietnās infekcijas bija pneimonija, anāls abscess, celulīts, divertikulīts, gastroenterīts un vīrusu infekcijas.

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

Laundabīgi audzēji

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 11 561 pacientgadu ilga preparāta iedarbība uz 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Laundabīgi audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 11 561 pacientgada ilgas novērošanas laikā tika aprakstīti 62 pacientiem (pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, sastopamība bija 0,54 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šis laundabīgo audzēju biežums pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīgs biežumam, kas paredzams kopējā populācijā (standartizētais incidences koeficients bija 0,93 [95% ticamības intervālā 0,71–1,20], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie laundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, kolorektālais vēzis, melanoma un krūts vēzis. Pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža sastopamība bija 0,49 gadījumi 100 pacientgadus ilgas novērošanas laikā (56 pacientiem 11 545 pacientgadus ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšķu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama kopējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātās jutības un infūzijas izraisītās reakcijas

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

Pediatriskā populācija

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

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

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zālu reģistrācijas. Tādējādi zālu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām 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. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Pyzchiva 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 antiviela, kas specifiski saistās pie cilvēka citokīnu interleikīnu (IL)-12 un IL-23 kopīgās p40 proteīna subvienības. Ustekinumabs inhibē cilvēka IL-12 un IL-23 bioloģisko aktivitāti, novēršot p40 piesaistīšanos pie IL-12R β 1 receptora proteīna, kas ir ekspresēts uz imūnās sistēmas šūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau piesaistījušies pie IL-12R β 1 šūnas virsmas receptoriem. Tādēļ maz ticams, ka ustekinumabs varētu veicināt komplementa vai antivielu mediētu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala gan aktivētas antigēnus prezentējošās šūnas, piemēram, makrofāgi un dendrītiskās šūnas, gan citokīni, kas piedalās imūnās reakcijās. IL-12 stimulē dabiskās galētājšūnas 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 patoģēnēzes galvenie faktori.

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

Imunizācija

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

Klīniskā efektivitāte

Krona slimība

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

Indukcijas pētījumos piedalījās 1409 pacienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Primārais mērķa kritērijs abos indukcijas pētījumos bija pacientu, kam bija konstatējama klīniska atbildes reakcija, īpatsvars 6. nedēļā (klīnisku atbildes reakciju definēja kā CDAI vērtības samazinājumu par ≥ 100 punktiem). Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bija atļauts vienlaicīgi lietot perorālus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un 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 pielāgoto devu, kas bija aptuveni 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu 130 mg ustekinumaba devu vai placebo.

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

Pacientiem UNITI-2 bija vismaz viena neveiksmīga tradicionālā terapija, 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 (3. tabula). Ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā būtiska klīniska atbildes reakcija un remisija bija konstatējama jau 3. nedēļā, un šie rādītāji turpināja uzlaboties līdz 8. nedēļai. Šajos indukcijas pētījumos pielāgotās devas grupā efektivitāte bija augstāka un noturīgāka nekā 130 mg devas grupā, tāpēc intravenozai indukcijai ieteicams izmantot pielāgotu devu.

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

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

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

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

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija.

** Neveiksmīga tradicionālā terapija.

^a p < 0,001.

^b p < 0,01.

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) vērtēja 388 pacientus, kam 8. nedēļā pēc indukcijas ar ustekinumabu pētījumā UNITI-1 vai UNITI-2 bija panākta 100 punktu klīniskā atbildes reakcija. Pacientus randomizēja, lai viņi 44 nedēļas 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 skaņāt ustekinumaba šķīduma injekcijām pilnšķircē ZA vai pildspalvveida pilnšķircē ZA 4.2. apakšpunktā).

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

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

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,01.

^b p < 0,05.

^c Nomināli ticams (p < 0,05).

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

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

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

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

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

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

Endoskopija

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

Fistulas atbildes reakcija

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

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

Imūgenitāte

Ustekinumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret ustekinumabu, un lielākā daļa no tām ir neutralizējošas. Antiviela veidošanās pret ustekinumabu saistīta ar pastiprinātu ustekinumaba klīrensū 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 ir atlikusi pienākumu iesniegt ustekinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās Krona slimības indikācijai (informāciju par lietošanu bēniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Izkliede

Mediānais izkliedes tilpums terminālās fāzes laikā (Vz) pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežas 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 robežas no 1,99 līdz 2,34 ml/dienā/kg. Mediānais ustekinumaba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pacientiem ar Krona slimību, psoriāzi un/vai psoriātisku artrītu bija aptuveni 3 nedēļas, un visos psoriāzes un psoriātiskā artrīta pētījumos bija robežas 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 pediatrisko pacientu grupās 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 ietekmēja izklides tilpumu. Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja arī C reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti vai citi). Šo mainīgo ietekme bija $\pm 20\%$ robežas no atbilstošā FK parametra raksturīgās vai atsauces vērtības, tādējādi šo mainīgo dēļ deva nav jāpielāgo. Imūnmodulatoru vienlaicīgai lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz ustekinumaba sadalījumu.

CYP450 enzīmu regulēšana

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti neliecina par īpašu risku (piemēram, orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *cynomolgus* mērkaķiem 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 mātīšu auglības rādītājiem.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Metionīns

Dinātrija edetāts

Saharoze

Polisorbāts 80 (E 433)

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms atšķaidīšanas

2 gadi.

Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas

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

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Informāciju par uzglabāšanas apstākļiem pēc atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Atšķaidīšana

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

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

- 78 ml, 4 flakoniem — 104 ml). Kā alternatīvu drīkst izmantot 0,45% nātrijs hlorīda (fizioloģisko šķīdumu injekcijām 250 ml infūziju maisā.
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Pyzchiva 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 daļīnas, šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir svešas daļīnas, nelietojiet to.
 5. Atšķaidītais šķīdums jāievada vismaz vienas stundas garumā. Pēc koncentrāta atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz ne vēlāk kā pēc 72 stundām istabas temperatūrā līdz 30°C. Ja nepieciešams, atšķaidītu infūzijas šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā līdz 1 mēnesim un istabas temperatūrā līdz 30°C vēl 72 stundas, ieskaitot infūzijas laiku, pēc izņemšanas no ledusskapja.
 6. Izmantojiet tikai infūziju komplektu ar iekšēju sterilu apirogēnu filtru, kam ir zema spēja saistīt proteīnus (poru izmērs 0,2 mikrometri).
 7. Flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotās zāles jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1801/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 19. aprīlī

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

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē
Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē
Katrā pilnšķircē ir 0,5 ml, kas satur 45 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē
Katrā pilnšķircē ir 1 ml, kas satur 90 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē
Šķīdums injekcijām.

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē
Šķīdums injekcijām.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēķveida psoriāze

Pyzchiva lietošana indicēta vidēji smagas līdz smagas perēķveida 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 starī), vai kuriem šāda terapija ir kontrindicēta, vai ir tās nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēķveida psoriāze bērniem

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

Psoriātisks artrīts (PsA)

Pyzchiva 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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

Devas

Perēķlveida psoriāze

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

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

Pacienti ar ķermeņa masu > 100 kg

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

Psoriātisks artrīts (PsA)

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

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

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

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Perēķlveida psoriāze bērniem (6 gadus veciem un vecākiem)

Ieteicamā Pyzchiva deva pediatriskajai populācijai ar ķermeņa masu, kas ir lielāka par 60 kg parādīta tālāk (1. tabulā). Pyzchiva jāievada 0. un 4. nedēļā, pēc tam reizi 12 nedēļās.

1. tabula. Ieteicamā ustekinumaba deva psoriāzes ārstēšanai bērniem

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

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

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

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

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

Krona slimība

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

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

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

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

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

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

Pyzchiva terapijas laikā var turpināt lietot imūnmodulatorus un/vai kortikosteroīdus. Pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar Pyzchiva, 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 vai aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Pyzchiva 45 mg un 90 mg pilnšķircēs ir paredzēts ievadīt tikai subkutānas injekcijas veidā. Ja tas iespējams, jaizvairās injicēt ādas apvidos ar psoriāzi.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku vai reaktivizēt latentas infekcijas.

Klīniskajos pētījumos un psoriāzes pacientu pēcregistrācijas novērojuma pētījumā nopietnas baktēriju, sēnišu 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, legionelu izraisīta pneimonija un nokardioze), oportūnistiskas sēnišu infekcijas, oportūnistiskas vīrusu infekcijas (arī 2. tipa *herpes simplex* izraisīts encefalīts) un parazītu infekcijas (arī acu toksoplazmoze).

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

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

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

Laundabīgi audzēji

Imūnsupresīvie līdzekļi, piemēram, ustekinumabs, var paaugstināt laundabīgu audzēju risku. Dažiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos un pēcregistrācijas novērojuma pētījumā psoriāzes pacientiem lietoja ustekinumabu, radās ādas un neādas laundabīgie audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Laundabīgo

audzēju risks var būt lielāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības gaitā ir ārstēti ar citām bioloģiskajām zālēm.

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

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

Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskās reakcijas

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

Respiratorās reakcijas

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

Kardiovaskulāri notikumi

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

Vakcinācija

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

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

Pacientiem, kuri lieto ustekinumabu, 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 bioloģiskajām zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona

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

Imūnterapija

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

Smagas ādas reakcijas

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

Vilkēdei līdzīgas patoloģijas

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi ar ustekinumabu nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

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

Mijiedarbības pētījumi cilvēkiem nav veikti. 3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzē pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaicīgi biežāk parakstīto zālu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicīlskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaicīgi lietotajām 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 zālu (t.i., anti-TNF α līdzekļu un/vai vedolizumabu) lietošana pacientiem ar čūlaino kolītu neietekmēja ustekinumaba farmakokinētiku.

In vitro pētījuma rezultāti 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 bioloģiskas izcelsmes zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Pēc ustekinumaba iedarbības prospektīvi apkopoti dati par vidēju skaitu grūtniecību ar zināmu iznākumu (tajā skaitā 450 grūtniecībām, kuras šo zāļu iedarbībai bijušas pakļautas pirmajā trimestrī), neliecina par nozīmīgu paaugstinātu iedzimtu anomāliju 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 izvairīties no ustekinumaba lietošanas grūtniecības laikā.

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 lielāks infekcijas risks.

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevelamās 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. Visnepietnākās blakusparādības, par kurām ziņots ustekinumaba lietošanas laikā, ir paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilakse

(skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopumā drošuma profils pacientiem ar psoriāzi, pacientiem ar psoriātisku artrītu, pacientiem ar Krona slimību un pacientiem ar čūlaino kolītu bija līdzīgs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk aprakstītie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem 14.2. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6709 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 825 pacientiem, kuriem bija čūlainais kolīts). Šo klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos posmos ustekinumabu pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus vai 1 gadu (attiecīgi 4577 un 3253 pacienti ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu) vai vismaz četrus vai piecus gadus (attiecīgi 1482 un 838 pacienti ar psoriāzi).

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

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums: blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži: augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, sinusīts Retāk: celulīts, zobu infekcijas, jostas roze, dziļo elpceļu infekcijas, vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, vulvovaginālās sēnišu infekcijas
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (arī izsitumi un nātrene) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilakse un angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: sāpes rīkles galā un balsenē Retāk: aizlikts deguns Reti: alerģisks alveolīts, eozinofiliska pneimonija Āoti reti: organizējoša pneimonija*
Kuņķa 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 Āoti reti: bullozais pemfigoīds, ādas sarkanā vilkēde
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: muguras sāpes, mialgīja, artralgīja Āoti reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: nespēks, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Retāk: reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana, hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 11 581 pacientgadu ilga medikamenta iedarbība uz 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustequinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju un nopietnu infekciju rādītājs bija attiecīgi 0,91 un 0,02 gadījumi novērošanas pacientgadā (199 nopietnas infekcijas 11 581 novērošanas pacientgadā); nopietnās infekcijas bija pneimonija, anāls abscess, celulīts, divertikulīts, gastroenterīts un vīrusu infekcijas.

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

Laundabīgi audzēji

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 11 561 pacientgada ilga medikamenta iedarbība uz 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). ļaundabīgi audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 11 561 pacientgada ilgas novērošanas laikā tika aprakstīti 62 pacientiem (pacientiem, kas tika ārstēti ar ustequinumabu, sastopamība bija 0,54 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šis ļaundabīgo audzēju biezums pacientiem, kas tika ārstēti ar ustequinumabu, bija līdzīgs biezumam, kas paredzams kopējā populācijā (standartizētais incidences koeficients bija 0,93 [95% ticamības intervālā 0,71–1,20], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, kolorektālais vēzis, melanoma un krūts vēzis. Pacientiem, kas tika ārstēti ar ustequinumabu, nemelanomas ādas vēža sastopamība bija 0,49 gadījumi 100 pacientgadus ilgas novērošanas laikā (56 pacientiem 11 545 pacientgadus ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama kopējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Pediatriskā populācija

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

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

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtrauktī uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām 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. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Pyzchiva 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 antiviela, kas specifiski saistīs 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-12R β 1 receptora proteīna, kas ir ekspresēts uz imūnās sistēmas šūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau piesaistījušies pie IL-12R β 1 šūnas virsmas receptoriem. Tādēļ maz ticams, ka ustekinumabs varētu veicināt komplementa vai antivielu mediētu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala gan aktivētas antigēnus prezentējošās šūnas, piemēram, makrofāgi un dendrītiskās šūnas, gan citokīni, kas piedalās imūnajās reakcijās. IL-12 stimulē dabiskās galētājšūnas un veicina CD4+ T šūnu diferenciāciju T helperu 1 (Th1) fenotipa virzienā, un IL-23 inducē T helperu 17 (Th17) ceļu. Tomēr IL-12 un IL-23 regulācijas patoloģijas ir bijušas saistītas ar imūno reakciju mediētām slimībām, piemēram, psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību.

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

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

Imunizācija

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

Klīniskā efektivitāte

Perēkļveida psoriāze (pieaugušajiem)

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

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

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

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

Slimības raksturojums 1. un 2. psoriāzes pētījuma sākumā bija līdzīgs visās terapijas grupās – PASI punktu skaita mediāna pētījuma sākumā bija no 17 līdz 18, pētījuma sākuma ķermeņa virsmas laukuma (KVL) mediāna ≥ 20 un Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (DLQI) mediāna bija robežas 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 klinisko 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 klinisko 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 \leq 100 kg	251	151	244
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu > 100 kg	96	58	103
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

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

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

1. psoriāzes pētījumā PASI 75 saglabāšanās bija nozīmīgāki pārāka nepārtrauktas terapijas grupā, salīdzinot ar terapijas pārtraukšanu ($p < 0,001$). Līdzīgi rezultāti tika novēroti ar katru ustekinumaba devu. Pēc viena gada (52. nedēļā) 89% pacientu, kas atkārtoti tika randomizēti 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 atbildes reakcija. Pēc pieciem gadiem (244. nedēļā) 80% pacientu, kas tika atkārtoti randomizēti uzturošai terapijai, bija PASI 75 atbildes reakcija.

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

1. psoriāzes pētījumā 2. nedēļā un 12. nedēļā krietni lielāks DLQI uzlabošanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, tika panākts visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo. Uzlabošanās saglabājās līdz 28. nedēļai. Līdzīga nozīmīga uzlabošanās tika novērota 2. psoriāzes pētījuma 4. un 12. nedēļā, kas saglabājās līdz 24. nedēļai. 1. psoriāzes pētījumā visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, bija nozīmīga arī nagu psoriāzes (Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indekss), SF-36 fiziskās un garīgās dimensijas kopējā novērtējuma punktu skaita un novērtējuma pēc Niezes vizuālo analogu 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.

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

Pacientiem, kas piedalījās šajos pētījumos, PsA diagoze bija noteikta pirms vismaz sešiem mēnešiem. Tika iekļauti katras 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 daktīlīts. Pacienti tika randomizēti, lai 0. un 4. nedēļā subkutāni saņemtu 45 vai 90 mg ustekinumaba vai placebo, kam sekoja turpmākās devas ik pēc 12 nedēļām. Aptuveni 50% pacientu turpināja saņemt stabilas MTX devas (≤ 25 mg nedēļā).

1. un 2. PsA pētījumā (PSUMMIT I un PSUMMIT II) attiecīgi 80% un 86% pacientu jau bija ārstēti ar DMARD. 1. pētījumā iepriekšēja ārstēšana ar anti-audzēja nekrozes faktora (TNF) α antivielām nebija

atļauta. 2. pētījumā vairums pacientu (58%, n = 180) jau bija ārstēti ar vienu vai vairākām anti-TNF α antivielām, un 70% šo pacientu ārstēšana ar anti-TNF α antivielām kādreiz bija pārtraukta efektivitātes trūkuma vai nepanesamības dēļ.

Pazīmes un simptomi

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

5. tabula. Pacientu skaits, kas psoriātiskā artrīta 1. un 2. pētījumā (attiecīgi PSUMMIT I un PSUMMIT II) līdz 24. nedēļai sasniedza klinisku 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 ķermenā 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 ķermenā 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 = 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 modifīcētajiem PsA atbildes reakcijas kritērijiem (PsARC) definēto atbildes reakciju, ustekinumaba grupā 24. nedēļā arī bija lielāks nekā placebo grupā. PsACR atbildes reakcija saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. Lielākajai daļai ar ustekinumabu ārstēto

pacientu, kuriem pētījuma sākumā bija spondilīts kopā ar perifēru artrītu, 24. nedēļā tika novērota pēc Bath ankilozējošā spondilīta aktivitātes indeksa (BASDAI) iegūto novērtējuma punktu uzlabošanās par 50% un 70% (salīdzinājumā ar placebo).

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

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

Rentgenoloģiski noteiktā atbildes reakcija

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

Fiziskās funkcijas un ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte

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

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

Pediatriskā populācija

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

Perēķlveida psoriāze bērniem

Pierādīts, ka ustekinumabs pediatriskiem pacientiem ar perēķlveida 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 līdz smagu perēkļveida psoriāzi daudzcentru, 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (CADMUS). Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās, lai saņemtu vai nu placebo (n = 37), vai ieteicamo ustekinumaba devu (skaņīt 4.2. apakšpunktū; n = 36), vai pusi no ieteicamo 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 bojājumu, kas bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Aptuveni 60% pacientu agrāk bija veikta konvencionālā sistēmiskā terapija vai fototerapija. Aptuveni 11% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģiskās zāles.

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kas 12. nedēļā sasniedza 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	Ieteicamā ustekinumaba deva	Ieteicamā 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			
Izmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokļa vidējo vērtību (SN) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001.

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

^c p = 0,002.

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

^e p = 0,028.

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

Bērni (6-11 gadi)

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

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

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza ĀVV punktu skaitu “slimība izzudusi” (0) vai minimāla (1). Sekundārie mērķa kritēriji bija PASI 75, PASI 90 un Bērnu Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) izmaiņas 12. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajām pētāmajām personām novēroja nozīmīgi lielāku psoriāzes stāvokļu 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
Ieteicamā ustekinumaba deva	Ieteicamā 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 pediatriskā 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 kontrolētos daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji līdz izteikti aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] vērtība no ≥ 220 līdz ≤ 450). Klīniskās izstrādes programmu veidoja divi 8 nedēļas ilgi intravenozas indukcijas pētījumi (UNITI-1 un UNITI-2), kuriem sekoja 44 nedēļas ilgs subkutānas uzturošās terapijas pētījums ar randomizētu atcelšanu (IM-UNITI); tas viss veidoja 52 nedēļas ilgu terapiju.

Indukcijas pētījumos piedalījās 1409 pacienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Primārais mērķa kritērijs abos indukcijas pētījumos bija pacientu, kam bija konstatējama klīniska atbildes reakcija, īpatsvars 6. nedēļā (klīnisku atbildes reakciju definēja kā CDAI vērtības samazinājumu par ≥ 100 punktiem). Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bija atļauts vienlaicīgi lietot perorālus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un 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 pielāgoto devu, kas bija aptuveni 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu 130 mg ustekinumaba devu vai placebo.

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

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

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

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

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija.

** Neveiksmīga tradicionālā terapija.

a $p < 0,001$.

b $p < 0,01$.

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) vērtēja 388 pacientus, kam 8. nedēļā pēc indukcijas ar ustekinumabu pētījumā UNITI-1 vai UNITI-2 bija panākta 100 punktu klīniskā atbildes reakcija. Pacientus randomizēja, lai viņi 44 nedēļu garumā saņemtu subkutānu uzturošo terapiju vai nu ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, vai ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām, vai ar placebo (informāciju par ieteicamajām devām uzturošajā terapijā skatīt 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. nedēļa; 52 nedēļas pēc sākotnējās indukcijas devas sanemšanas)

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

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

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

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

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

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

a $p < 0,01$.

b $p < 0,05$.

c Nomināli ticams ($p < 0,05$).

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

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

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

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

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

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

Endoskopija

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

Fistulas atbildes reakcija

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

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

Imūgenitāte

Ustekinumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret ustekinumabu, un lielākā daļa no tām ir neutralizējošas. Antivielu veidošanās pret ustekinumabu saistīta ar pastiprinātu ustekinumaba klīrensū 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 ir atlikusi pienākumu iesniegt ustekinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās Krona slimības indikācijai (informāciju par lietošanu bēniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

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

Izkliede

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

Biotransformācija

Precīzs ustekinumaba metabolisma ceļš nav zināms.

Eliminācija

Sistēmiskā klīrensa (CL) mediāna pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 1,99 līdz 2,34 ml/dienā/kg. Ustekinumaba eliminācijas pusperioda mediāna ($t_{1/2}$) pacientiem ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību bija aptuveni 3 nedēļas, un visos psoriāzes un psoriātiskā artrīta pētījumos bija robežās no 15 līdz 32 dienām.

Populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar psoriāzi šķietamais klīrenss (CL/F) un šķietamais izkliedes tilpums (V/F) bija attiecīgi 0,465 l dienā un 15,7 l. Ustekinumaba CL/F neietekmēja dzimums. Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka pacientiem, kuriem pārbaudē atklātas antivielas pret ustekinumabu, ir nosliece uz lielāku ustekinumaba klīrensu.

Devas linearitāte

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

Viena deva, salīdzinot ar vairākām devām

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

Pacientiem ar Krona slimību 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 kliniskas 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 kermeņa masa. Vidējais CL/F pacientiem, kuru kermeņa masa bija > 100 kg, bija par aptuveni 55% lielāks nekā pacientiem, kuru kermeņa masa bija ≤ 100 kg. Vidējais V/F pacientiem ar kermeņa masu > 100 kg bija par aptuveni 37% lielāks nekā pacientiem ar kermeņa masu ≤ 100 kg. Vidējā ustekinumaba koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar lielāku kermeņa masu (> 100 kg) 90 mg grupā bija salīdzināma ar atbilstošo koncentrāciju serumā pacientiem ar mazāku kermeņa 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 datu par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav. Gados vecāku pacientu grupā specifiski pētījumi nav veikti.

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

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 ietekmēja izklieces tilpumu. Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja arī C reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti vai citi). Šo mainīgo ietekme bija $\pm 20\%$ robežās no atbilstošā FK parametra raksturīgās vai atsauces 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 biopieejamība pēc ievadīšanas ar šķirci vai pildspalvveida pilnšķirci bija līdzīga.

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

CYP450 enzīmu regulēšana

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti neliecina par īpašu risku (piemēram, orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *cynomolgus* mērkaķiem 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 mātīšu auglības rādītājiem.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Polisorbāts 80 (E 433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē
42 mēneši

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē
42 mēneši

Atsevišķas Pyzchiva pilnšķirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk par vienu 35 dienu periodu, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšķirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja. Pirms šīs laiks ir pagājis, pildspalveida pilnšķirci vienu reizi drīkst ielikt atpakaļ ledusskapī un tur uzglabāt līdz derīguma termiņa beigām. Šķirce ir jaizmet, ja tā netiek izlietota 35 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai beidzies derīguma termiņš – atkarībā no tā, kurš termiņš ir agrāk.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja nepieciešams, atsevišķas pilnšķirces drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C (skatīt 6.3. apakšpunktā).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē

0,5 ml šķīduma I klases stikla šķirce (1 ml) ar fiksētu 29 lieluma nerūsējošā tērauda (½ collas) adatu un adatas uzgali, kura sastāvā ir gumija, un ar brombutila gumijas virzuļa aizturi. Šķircei ir pasīvs drošības aizsargs.

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē

1 ml šķīduma I klases stikla šķirce (1 ml) ar fiksētu 29 lieluma nerūsējošā tērauda (½ collas) adatu un adatas uzgali, kura sastāvā ir gumija, un ar brombutila gumijas virzuļa aizturi. Šķircei ir pasīvs drošības aizsargs.

Pyzchiva pieejamas iepakojumā pa 1 pilnšķircei.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Pyzchiva nesatur konservantus, tādēļ neizlietotās zāles, kas palikušas šķircē, nedrīkst lietot. Pyzchiva tiek piegādātas sterilā vienreizējas lietošanas pilnšķircē. Šķirci nekādā gadījumā nedrīkst lietot atkārtoti. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jaiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Pyzchiva 45 mg šķidums injekcijām pilnšķircē
EU/1/24/1801/001

Pyzchiva 90 mg šķidums injekcijām pilnšķircē
EU/1/24/1801/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 19. aprīlī

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

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē
Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē

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

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē

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

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1κ monoklonālā antiviela pret interleikīnu (IL)-12/23, kas iegūta no Ķīnas kāmja olnīcu šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē
Šķīdums injekcijām.

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē
Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, pH $6,0 \pm 0,3$ un šķīduma osmolaritāti 320 ± 32 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēklveida psoriāze

Pyzchiva lietošana indicēta vidēji smagas līdz smagas perēklveida 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 starī), vai kuriem šāda terapija ir kontrindicēta, vai ir tās nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts (PsA)

Pyzchiva 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 modifīcējošiem pretreimatisma līdzekļiem jeb DMARD (*non-biological disease-modifying anti-rheumatic drug*) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība

Pyzchiva indicētas vidēji līdz stipri aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem

ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai TNF α antagonista terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama vai ir medicīniski kontrindicēta.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Perēķlveida psoriāze

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

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

Pacienti ar ķermeņa masu > 100 kg

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

Psoriātisks artrīts (PsA)

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

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

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

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Pildspalvveida pilnšķirču lietošana pediatriskajā populācijā nav pētīta, tādēļ to lietošana bērniem nav ieteicama. Informāciju par devām un ievadīšanas veidu pediatriskiem pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir psoriāze, skatīt pildspalvveida pilnšķirču ZA 4.2. apakšpunktā.

Krona slimība

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

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

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

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

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

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

Pyzchiva terapijas laikā var turpināt lietot imūnmodulatorus un/vai kortikosteroīdus. Pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar Pyzchiva, 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 vai aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Pyzchiva 45 mg un 90 mg pildspalvveida pilnšķircēs ir paredzēts ievadīt tikai subkutānas injekcijas veidā. Ja tas iespējams, jāizvairās injicēt ādas apvidos ar psoriāzi.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku vai reaktivizēt latentas infekcijas.

Klīniskajos pētījumos un psoriāzes pacientu pēcregistrācijas novērojuma pētījumā nopietnas baktēriju, sēnišu 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 toksofīzīze).

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

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

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

Laundabīgi audzēji

Imūnsupresīvie līdzekļi, piemēram, ustekinumabs, var paaugstināt laundabīgu audzēju risku. Dažiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos un pēcregistrācijas novērojuma pētījumā psoriāzes pacientiem lietoja ustekinumabu, radās ādas un neādas laundabīgie audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Laundabīgo audzēju risks var būt lielāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības gaitā ir ārstēti ar citām bioloģiskajām zālēm.

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

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

Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskās reakcijas

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

Respiratorās reakcijas

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

Kardiovaskulāri notikumi

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

Vakcinācija

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

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

Pacientiem, kuri lieto ustekinumabu, 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 bioloģiskajām zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Piesardzība jaievēro, apsverot citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu vienlaicīgi ar ustekinumabu vai pārejot no terapijas ar citām imūnsupresīvām bioloģiskajām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnterapija

Ustekinumaba lietošana nav novērtēta pacientiem, kuriem veikta alergijas imūnterapija. Nav zināms, vai ustekinumabs var ietekmēt alergijas 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 perēķleida psoriāzi var rasties psoriātiskā eritrodermija, un tās klīniskie simptomi var neatšķirties no eksfoliatīvā dermatīta simptomiem. Pacientu ar psoriāzi novērošanas laikā ārstiem ir jāseko, vai nerodas psoriātiskās eritrodermijas vai eksfoliatīvā dermatīta simptomi. Ja šādi simptomi rodas, jāsāk atbilstoša terapija. Ja rodas aizdomas par reakciju uz zālēm, ustekinumaba lietošana jāpārtrauc.

Vilkēdei līdzīgas patoloģijas

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

Īpašas pacientu grupas

(Gados vecāki cilvēki)

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kas saņēma ustekinumabu, klīniskajos pētījumos apstiprināto indikāciju gadījumā netika novērotas vispārējas efektivitātes vai drošuma atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tomēr 65 gadus vecu un vecāku pacientu skaits nav pietiekams, lai noteiktu, vai šo pacientu atbildes reakcija atšķiras no tās, kas novērota jaunākiem pacientiem. Tā kā

gados vecāku cilvēku populācijā kopumā ir lielāka infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi ar ustekinumabu nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

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

Mijiedarbības pētījumi cilvēkiem nav veikti. 3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzē pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaicīgi biežāk parakstīto zāļu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicīlskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaicīgi lietotajām 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 rezultāti 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 bioloģiskas izcelsmes zālēm vai fototerapiju. Psoriātiskā artrīta pētījumos vienlaicīga MTX lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Pēc ustekinumaba iedarbības prospektīvi apkopoti dati par vidēju skaitu grūtniecību ar zināmu iznākumu (tajā skaitā 450 grūtniecībām, kuras šo zāļu iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī), neliecina par nozīmīgu iedzīmту anomāliju paaugstinātu 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 līdzsinējā klīniskā pieredze ir ierobežota. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no ustekinumaba lietošanas grūtniecības laikā.

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

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama 12 mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba

līmenis zīdaņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdainim ir nepārprotams klīnisks ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk aprakstītie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem 14.2. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6709 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 825 pacientiem, kuriem bija čūlainais kolīts). Šo klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos posmos ustekinumabu pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus vai 1 gadu (attiecīgi 4577 un 3253 pacienti ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu) vai vismaz četrus vai piecus gadus (attiecīgi 1482 un 838 pacienti ar psoriāzi).

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

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums: blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži: augšejo elpcelu infekcijas, nazofaringīts, sinusīts Retāk: celulīts, zobu infekcijas, jostas roze, dziļo elpcelu infekcijas, vīrusu izraisītas augšejo elpcelu infekcijas, vulvovaginālas sēnišu infekcijas

Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (arī izsitumi un nātrene) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilakse un angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: sāpes rīkles galā un balsenē Retāk: aizlikts deguns Reti: alerģisks alveolīts, eozinofiliska pneimonija Ļoti reti: organizējoša pneimonija*
Kuņķa 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, mialgīja, artralgīja 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, hematomā, sacietējums, tūska un nieze), astēnija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 11 581 pacientgadu ilga medikamenta iedarbība uz 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju un nopietnu infekciju rādītājs bija attiecīgi 0,91 un 0,02 gadījumi novērošanas pacientgadā (199 nopietnas infekcijas 11 581 novērošanas pacientgadā); nopietnās infekcijas bija pneimonija, anāls abscess, celulīts, divertikulīts, gastroenterīts un vīrusu infekcijas.

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

Laundabīgi audzēji

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

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, uz kuriem attiecas 11 561 pacientgada ilga medikamenta iedarbība uz 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Ľaundabīgi audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 11 561 pacientgada ilgas novērošanas laikā tika aprakstīti 62 pacientiem (pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, sastopamība bija 0,54 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šis ļaundabīgo audzēju biežums pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīgs biežumam, kas paredzams kopējā populācijā (standartizētais incidences koeficients bija 0,93 [95% ticamības intervālā 0,71–1,20], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, kolorektālais vēzis, melanoma un krūts vēzis. Pacientiem, kas tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža sastopamība bija 0,49 gadījumi 100 pacientgadus ilgas novērošanas laikā (56 pacientiem 11 545 pacientgadus ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama kopējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātās jutības reakcijas

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

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti no 6 gadu vecuma, kuri slimību ar perēķlveida psoriāzi

Ustekinumaba lietošanas drošums pētīts divos 3. fāzēs pētījumos pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu perēķlveida 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 perēķlveida psoriāzi.

Zinošana 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 jebkādām 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. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1κ monoklonālā antiviela, kas specifiski saistās pie cilvēka citokīnu interleikīnu (IL)-12 un IL-23 kopīgās p40 proteīna subvienības. Ustekinumabs inhibē cilvēka IL-12 un IL-23 bioloģisko aktivitāti, novēršot p40 piesaistīšanos pie IL-12R β 1 receptora proteīna, kas ir ekspresēts uz imūnās sistēmas šūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau piesaistījušies pie IL-12R β 1 šūnas virsmas receptoriem. Tādēļ maz ticams, ka ustekinumabs varētu veicināt komplementa vai antivielu mediētu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala gan aktivētas antigēnus prezentējošās šūnas, piemēram, makrofāgi un dendrītiskās šūnas, gan citokīni, kas piedalās imūnajās reakcijās. IL-12 stimulē dabiskās galētājšūnas 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 celus, kas ir minēto slimību patoģēnēzes galvenie faktori.

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

Imunizācija

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

Klīniskā efektivitāte

Perēķlveida psoriāze (pieaugušajiem)

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

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

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

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

Slimības raksturojums 1. un 2. psoriāzes pētījuma sākumā bija līdzīgs visās terapijas grupās – PASI punktu skaita mediāna pētījuma sākumā bija no 17 līdz 18, pētījuma sākuma ķermeņa virsma laukuma (KVL) mediāna ≥ 20 un Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (DLQI) mediāna bija robežas 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 2. un 3. tabulu).

2. 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 \leq 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 = ārstas vispārejā vērtējumā.

3. 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 \leq 100 kg	251	151	244
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu > 100 kg	96	58	103
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

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

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

1. psoriāzes pētījumā PASI 75 saglabāšanās bija nozīmīgāki pārāka nepārtrauktas terapijas grupā, salīdzinot ar terapijas pārtraukšanu (p < 0,001). Līdzīgi rezultāti tika novēroti ar katru ustekinumaba devu. Pēc viena gada (52. nedēļā) 89% pacientu, kas atkārtoti tika randomizēti 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 atbildes reakcija. Pēc pieciem gadiem (244. nedēļā) 80% pacientu, kas tika atkārtoti randomizēti uzturošai terapijai, bija PASI 75 atbildes reakcija.

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

1. psoriāzes pētījumā 2. nedēļā un 12. nedēļā krietni lielāks DLQI uzlabošanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, tika panākts visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo. Uzlabošanās saglabājās līdz 28. nedēļai. Līdzīga nozīmīga uzlabošanās tika novērota 2. psoriāzes pētījuma 4. un 12. nedēļā, kas saglabājās līdz 24. nedēļai. 1. psoriāzes pētījumā visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, bija nozīmīga arī nagu psoriāzes (Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indekss),

SF-36 fiziskās un garīgās dimensijas kopējā novērtējuma punktu skaita un novērtējuma pēc Nieves vizuālo analogu skalas (VAS) uzlabošanās. 2. psoriāzes pētījumā visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi uzlabojās arī vērtējums pēc Slimnīcas trauksmes un depresijas skalas (HADS - *Hospital Anxiety and Depression Scale*) un Darba ierobežojumu anketas (WLQ - *Work Limitations Questionnaire*).

Psoriātisks artrīts (PsA) (pieaugušajiem)

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

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

Pacientiem, kas piedalījās šajos pētījumos, PsA diagnoze bija noteikta pirms vismaz sešiem mēnešiem. Tika iekļauti katras 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 daktīlīts. Pacienti tika randomizēti, lai 0. un 4. nedēļā subkutāni saņemtu 45 vai 90 mg ustekinumaba vai placebo, kam sekoja turpmākās devas ik pēc 12 nedēļām. Aptuveni 50% pacientu turpināja saņemt stabilas MTX devas (≤ 25 mg nedēļā).

1. un 2. PsA pētījumā (PSUMMIT I un PSUMMIT II) attiecīgi 80% un 86% pacientu jau bija ārstēti ar DMARD. 1. pētījumā iepriekšēja ārstēšana ar anti-audzēja nekrozes faktora (TNF) α antiviļām nebija atlauta. 2. pētījumā vairums pacientu (58%, $n = 180$) jau bija ārstēti ar vienu vai vairākām anti-TNF α antiviļām, un 70% šo pacientu ārstēšana ar anti-TNF α antiviļām 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 Reumatoloģijas kolēģijas (ACR) definēto atbildes reakciju "20". Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti tālāk, 4. tabulā.

4. tabula. Pacientu skaits, kas psoriātiskā artrīta 1. un 2. pētījumā (attiecīgi PSUMMIT I un PSUMMIT II) līdz 24. nedēļai sasniedza klinisku 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 ķermenē 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%)
Pacientu skaits, kuriem $\geq 3\%$ KVL ^d	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 ķermenē 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%)
Pacientu skaits, kuriem $\geq 3\%$ KVL ^d	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 = 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 modifīcētajiem PsA atbildes reakcijas kritērijiem (PsARC) definēto atbildes reakciju, ustekinumaba grupā 24. nedēļā arī bija lielāks nekā placebo grupā. PsACR atbildes reakcija saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. Lielākajai daļai ar ustekinumabu ārstēto pacientu, kuriem pētījuma sākumā bija spondilīts kopā ar perifēru artrītu, 24. nedēļā tika novērota pēc Bath ankirozējošā spondilīta aktivitātes indeksa (BASDAI) iegūto novērtējuma punktu uzlabošanās par 50% un 70% (salīdzinājumā ar placebo).

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

Paciētiem ar entezītu un/vai daktīlītu pētījuma sākumā PsA 1. pētījuma 24. nedēļā ustekinumabu saņēmušo pacientu grupā salīdzinājumā ar placebo grupu tika novērota būtiska entezīta un daktīlīta 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 daktīlīta novērtējuma skaitlisko uzlabošanos (nav statistiski nozīmīga). Entezīta un daktīlīta 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 modifīcējot atbilstoši PsA un pievienojot roku pirkstu distālo starpfalangu locītavu raksturojošos parametrus, salīdzinot ar sākotnējiem rezultātiem. Iepriekš definētā veidā tika veikta integrēta analīze, apkopojot datus par 927 pētāmām personām, kas piedalījās 1. un 2. pētījumā par PsA. Salīdzinājumā ar placebo ustekinumabs statistiski nozīmīgi palēnināja struktūru bojājumu progresēšanu. Tā vērtēšanai tika izmantotas pēc vdH-S skalas iegūtā sākotnējā kopējā rezultāta pārmaiņas līdz 24. nedēļai (placebo grupā vidējais \pm SN rezultāts bija $0,97 \pm 3,85$, salīdzinot ar $0,40 \pm 2,11$ un $0,39 \pm 2,40$ attiecīgi 45 mg (p < 0,05) un 90 mg (p < 0,001) ustekinumaba devu grupās). Minētā iedarbība tika novērota 1. pētījumā par PsA. Tieka uzskatīts, ka novērotā iedarbība nav

atkarīga no vienlaicīgas MTX lietošanas un turpinājās līdz 52. un 100. nedēļai (ņemot vērā attiecīgi integrētās analīzes un 1. pētījumā par PsA iegūtos rezultātus).

Fiziskās funkcijas un ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte

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

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt ustekinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientu pediatriskās populācijas apakšgrupās. Pildspalvveida pilnšķirču lietošana psoriāzes pacientu pediatriskajā populācijā nav pētīta, tādēļ tā bērniem nav ieteicama

Krona slimība

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

Indukcijas pētījumos piedalījās 1409 pacienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Primārais mērķa kritērijs abos indukcijas pētījumos bija pacientu, kam bija konstatējama klīniska atbildes reakcija, īpatsvars 6. nedēļā (klīnisku atbildes reakciju definēja kā CDAI vērtības samazinājumu par ≥ 100 punktiem). Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bijā atļauts vienlaicīgi lietot perorālus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un 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 pielāgoto devu, kas bija aptuveni 6 mg/kg (skatīt ustekinumaba 130 mg koncentrāta infuzijas šķiduma pagatavošanai ZA 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. Sajā pētījumā 29,1% pacientu bija neatbilstoša sākotnējā atbildes reakcija (primārs atbildes reakcijas iztrūkums), 69,4% pacientu bija atbildes reakcija, taču tā zuda (sekundārs atbildes reakcijas iztrūkums), un 36,4 % pacientu bija anti-TNF α terapijas nepanesamība.

Pacientiem UNITI-2 bija vismaz viena neveiksmīga tradicionālā terapija, 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 (5. 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.

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

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

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

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

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija.

** Neveiksmīga tradicionālā terapija.

^a p < 0,001.

^b p < 0,01.

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) vērtēja 388 pacientus, kam 8. nedēļā pēc indukcijas ar ustekinumabu pētījumā UNITI-1 vai UNITI-2 bija panākta 100 punktu klīniskā atbildes reakcija. Pacientus randomizēja, lai viņi 44 nedēļu garumā saņemtu subkutānu uzturošo terapiju vai nu ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, vai ar 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām, vai ar placebo (informāciju par ieteicamajām devām uzturošajā terapijā skatīt 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 6. tabulu).

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

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

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

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

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

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

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

a $p < 0,01$.

b $p < 0,05$.

c Nomināli ticams ($p < 0,05$).

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

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

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

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

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

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

Endoskopija

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

Fistulas atbildes reakcija

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

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

Imūgenitāte

Ustekinumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret ustekinumabu, un lielākā daļa no tām ir neutralizējošas. Antivielu veidošanās pret ustekinumabu saistīta ar pastiprinātu ustekinumaba klīrensū 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 ir atlikusi pienākumu iesniegt ustekinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās Krona slimības indikācijai. Pildspalvveida pilnšķirču lietošana pediatriskajā populācijā nav pētīta, tādēļ tā bērniem nav ieteicama.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

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

Izkliede

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

Biotransformācija

Precīzs ustekinumaba metabolisma ceļš nav zināms.

Eliminācija

Sistēmiskā klīrensa (CL) mediāna pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 1,99 līdz 2,34 ml/dienā/kg. Ustekinumaba eliminācijas pusperioda mediāna ($t_{1/2}$) pacientiem ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību bija aptuveni 3 nedēļas, un visos psoriāzes un psoriātiskā artrīta pētījumos bija robežās no 15 līdz 32 dienām.

Populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar psoriāzi šķietamais klīrenss (CL/F) un šķietamais izkliedes tilpums (V/F) bija attiecīgi 0,465 l dienā un 15,7 l. Ustekinumaba CL/F neietekmēja dzimums. Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka pacientiem, kuriem pārbaudē atklātas antivielas pret ustekinumabu, ir nosliece uz lielāku ustekinumaba klīrensu.

Devas linearitāte

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

Viena deva, salīdzinot ar vairākām devām

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

Pacientiem ar Krona slimību 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 kliniskas 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 kermeņa masa. Vidējais CL/F pacientiem, kuru kermeņa masa bija > 100 kg, bija par aptuveni 55% lielāks nekā pacientiem, kuru kermeņa masa bija ≤ 100 kg. Vidējais V/F pacientiem ar kermeņa masu > 100 kg bija par aptuveni 37% lielāks nekā pacientiem ar kermeņa masu ≤ 100 kg. Vidējā ustekinumaba koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar lielāku kermeņa masu (> 100 kg) 90 mg grupā bija salīdzināma ar atbilstošo koncentrāciju serumā pacientiem ar mazāku kermeņa 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 datu par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav. Gados vecāku pacientu grupā specifiski pētījumi nav veikti.

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

Pacientiem ar Krona slimību ustekinumaba klīrensa atšķirības ietekmēja ķermēņa masa, albumīnu līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, lai gan ķermēņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmēja izkliedes tilpumu. Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja arī C reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti vai citi). Šo mainīgo ietekme bija $\pm 20\%$ robežās no atbilstošā FK parametra raksturīgās vai atsauces 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 biopiejemība pēc ievadīšanas ar šķirci vai pildspalvveida pilnšķirci bija līdzīga.

Pildspalvveida pilnšķirču lietošana pediatriskajā populācijā nav pētīta, tādēļ tā bērniem nav ieteicama.

CYP450 enzīmu regulēšana

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

5.3. Prekliniskie dati par drošumu

Nekliniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti neliecina par īpašu risku (piemēram, orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *cynomolgus* 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 mātīšu auglības rādītājiem.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgyielu saraksts

Histidīns

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Polisorbāts 80 (E 433)

Saharoze

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē
42 mēneši

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē
42 mēneši

Atsevišķas Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirces vienu periodu drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk par 35 dienām, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšķircē tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja. Pirms šīs laiks ir pagājis, pildspalvveida pilnšķirci vienu reizi drīkst ielikt atpakaļ ledusskapī un tur uzglabāt līdz derīguma termiņa beigām. Pildspalvveida pilnšķircē ir jāizmet, ja tā netiek izlietota 35 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai beidzies derīguma termiņš – atkarībā no tā, kurš termiņš ir agrāk.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja nepieciešams, atsevišķas pildspalvveida pilnšķirces drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C (skatīt 6.3. apakšpunktā).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē

0,5 ml šķīduma I klases stikla šķircē (1 ml) ar fiksētu 29 lieluma nerūsējošā tērauda ($\frac{1}{2}$ collas) adatu, kas pievienota pie pildspalvveida pilnšķirces ar pasīvu adatas aizsargu.

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē

1 ml šķīduma I klases stikla šķircē (1 ml) ar fiksētu 29 lieluma nerūsējošā tērauda ($\frac{1}{2}$ collas) adatu, kas pievienota pie pildspalvveida pilnšķirces ar pasīvu adatas aizsargu.

Pyzchiva pieejamas iepakojumā pa 1 pildspalvveida pilnšķircēi.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Pyzchiva nesatur konservantus, tādēļ neizlietotās zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšķircē, nedrīkst lietot. Pyzchiva tiek piegādātas sterilā vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšķircē. Pildspalvveida pilnšķirci nekādā gadījumā nedrīkst lietot atkārtoti. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšlircē
EU/1/24/1801/004

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšlircē
EU/1/24/1801/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 19. aprīlī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

Bioloģiskās aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces 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 īpašiekam (RAI) 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. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE (130 mg)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pyzchiva 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ustekinumabum

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

Katrs 26 ml flakons satur 130 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
130 mg/26 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMINŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1801/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pyzchiva 130 mg koncentrāts infūzijām
ustekinumabum

2. LIETOŠANAS VEIDS

I.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nesakratīt.

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 PILNŠĶIRCES KASTĪTES (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē
ustekinumabum

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

Katra 0,5 ml pilnšķirce satur 45 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšķircē
45 mg/0,5 ml
1 pilnšķirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMINŠ

Derīgs līdz
Uzrakstīt datumu, kad izņemts no ledusskapja.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Driks uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk par vienu 35 dienu periodu, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1801/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

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

Pyzchiva 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pyzchiva 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 PILNŠĻIRCES KASTĪTES (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ustekinumabum

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

Katra 1 ml pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
90 mg/1 ml
1 pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMINŠ

Derīgs līdz
Uzrakstīt datumu, kad izņemts no ledusskapja.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Driks uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk par vienu 35 dienu periodu, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1801/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

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

Pyzchiva 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pyzchiva 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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ PILDSPALVVEIDA PILNŠĶIRCES KASTĪTES (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē
ustekinumabum

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

Katra 0,5 ml pildspalvveida pilnšķirce satur 45 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē
45 mg/0,5 ml
1 pildspalvveida pilnšķirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMINŠ

Derīgs līdz

Uzrakstīt datumu, kad izņemts no ledusskapja.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Driķst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu periodu ne ilgāk kā 35 dienas, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1801/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyzchiva 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES MARķĒJUMA TEKSTS (45 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pyzchiva 45 mg injekcijām
ustekinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMINŠ

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 PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES KASTĪTES (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
ustekinumabum

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

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšļircē satur 90 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
90 mg/1 ml
1 pildspalvveida pilnšļircē

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMINŠ

Derīgs līdz

Uzrakstīt datumu, kad izņemts no ledusskapja.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Driķst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu periodu ne ilgāk kā 35 dienas, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1801/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyzchiva 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

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

2. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pyzchiva 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

Pyzchiva 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 jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Pyzchiva un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Pyzchiva

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

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

Kādam nolūkam lieto Pyzchiva

Pyzchiva lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība pieaugušajiem.

Krona slimība

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

2. Kas Jums jāzina pirms Pyzchiva lietošanas

Nelietojiet Pyzchiva šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alergīja 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 Pyzchiva lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Pyzchiva lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

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

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles, vakcīnas un Pyzchiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot kādas citas zāles;
- ja Jums nesen bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Pyzchiva lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties

- ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā esat lietojusi Pyzchiva, pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tieka lietota pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka esat ārstēta ar Pyzchiva. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Pyzchiva, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Pyzchiva satur nātriju

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

Pyzchiva satur polisorbātu 80 (E433)

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

3. Kā lietot Pyzchiva

Pyzchiva paredzēts lietošanai Krona slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

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

Cik daudz Pyzchiva ievada

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

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

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

Jūsu ķermeņa masa	Deva
-------------------	------

≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg līdz ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

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

Kā Pyzchiva ievada

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Pyzchiva

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

Ja pārtraucat lietot Pyzchiva

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

Ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija, ārststs var nolemt, ka turpmāk Jūs nedrīkstat lietot Pyzchiva.

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

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

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

Ustekinumabs var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var klūt 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, meningīts), plaušās un acīs.

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

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

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

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un lēverveida lobīšanās lielā ķermenā 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 (iespējamas 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 (iespējamas ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- aizlikts deguns;
- asiņošana, zilumu rašanās, sacietējumi, tūska un nieze injekcijas vietā;
- nespēks;

- plakstiņa noslīdējums un nokārušies muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”). Parasti šīs parādības ir pārejošas;
- psoriāzes pārmaiņas ar apsārtumu un jauniem, sīkiem, dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- akne.

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

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

Ļoti retas blakusparādības (iespējamas 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, zvīnaini izsitusi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, vienlaikus ar locītavu sāpēm).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Pyzchiva

- Pyzchiva 130 mg koncentrātu infūziju šķiduma 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.
- Pyzchiva flakonus nedrīkst sakratīt. Ilgstoša intensīva krātišana var bojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona markējuma un kastītes pēc "Derīgs līdz"/"EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis dulķains vai tajā ir redzamas svešas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktā “Pyzchiva 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.

Pyzchiva paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā un šķīrcē atlikušais atšķaidītais šķidums vai atlikušās neizlietotās zāles jāizmet saskaņā ar vietējiem noteikumiem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pyzchiva satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katrs 26 ml flakons satur 130 mg ustekinumaba.

- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, metionīns, dinātrija edetāts, saharoze, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām.

Pyzchiva ārējais izskats un iepakojums

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

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

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

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Izsekojamība

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

Norādījumi par atšķaidīšanu

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

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pyzchiva flakonu skaitu atkarībā no pacienta ķermenē masas (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu). Katrā 26 ml Pyzchiva flakonā ir 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Pyzchiva flakonus.
2. Paņemiet no 250 ml infūziju maisa un izlejiet tādu tilpumu 9 mg/ml (0,9%) nātrijs hlorīda šķīduma, kas atbilst pievienojamam Pyzchiva tilpumam. (Uz katru nepieciešamo Pyzchiva flakonu izlejiet 26 ml nātrijs hlorīda: uz 2 flakoniem — izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem — izlejiet 78 ml, 4 flakoniem — 104 ml). Kā alternatīvu drīkst izmantot 0,45% nātrijs hlorīda (fizioloģisko) šķīdumu injekcijām 250 ml infūziju maisā.
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Pyzchiva 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 daļīnas, šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir svešas daļīnas, nelietojiet to.
5. Atšķaidītais šķīdums jāievada vismaz vienas stundas garumā. Pēc koncentrāta atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz ne vēlāk kā pēc 72 stundām. Ja nepieciešams, atšķaidītu

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

6. Izmantojet tikai infūziju komplektu ar iekšēju sterilu apirogēnu filtru, kam ir zema spēja saistīt proteīnus (poru izmērs 0,2 mikrometri).
7. Flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotās zāles jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

Uzglabāšana

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē ustekinumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām 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 Pyzchiva ievadīs bērnam, uzmanīgi izlasiet šo informāciju.

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

1. Kas ir Pyzchiva un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Pyzchiva

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

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

Kādam nolūkam lieto Pyzchiva

Pyzchiva lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- perēķveida psoriāze – pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātisks artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība – pieaugušajiem

Perēķveida psoriāze

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

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

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

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks arīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir kopā ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks arīts, vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums var nozīmēt Pyzchiva, 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 Pyzchiva, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Pyzchiva lietošanas

Nelietojiet Pyzchiva šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Pyzchiva lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

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

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

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles, vakcīnas un Pyzchiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Pyzchiva satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbātu 80 (E433) katrā pilnšķircē (1 ml), kas ir līdzvērtīgi 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbāti var izraisīt alergiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alergija.

3. Kā lietot Pyzchiva

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

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

Cik daudz Pyzchiva ievada

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

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

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

Krona slimība

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

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

Kā Pyzchiva ievada

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Pyzchiva

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Pyzchiva

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

Ustekinumabs var vājināt Jūsu organismā spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var klūt 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, meningīts), plaušās un acīs.

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

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

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

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un lēverveida lobīšanās lielā ķermenē 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 (iespējamas 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 (iespējamas ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (iespējamas 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 izsитumi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, vienlaikus ar locītavu sāpēm).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Pyzchiva

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesanāldēt.
- Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Pyzchiva pilnšķirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk par vienu 35 dienu periodu, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšķirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja. Pirms šīs laiks ir pagājis, pildspalvveida pilnšķirci vienu reizi drīkst ielikt atpakaļ ledusskapī un tur uzglabāt līdz derīguma termiņa beigām. Šķirce jaizmet, ja tā netiek izlietota 35 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai beidzies derīguma termiņš – atkarībā no tā, kurš termiņš ir agrāk.
- Nedrīkst sakratīt Pyzchiva pilnšķirces. Ilgstoša intensīva kratišana var bojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšķirces markējuma 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 “Pyzchiva 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.

Pyzchiva paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā un šķircē atlikušās neizlietotās zāles jaizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājet farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pyzchiva satur

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

Pyzchiva ārējais izskats un iepakojums

Pyzchiva ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Šķīdums var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 1 ml stikla pilnšķircē. Katra pilnšķircē satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polaska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

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

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

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

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

Izsekojamība:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

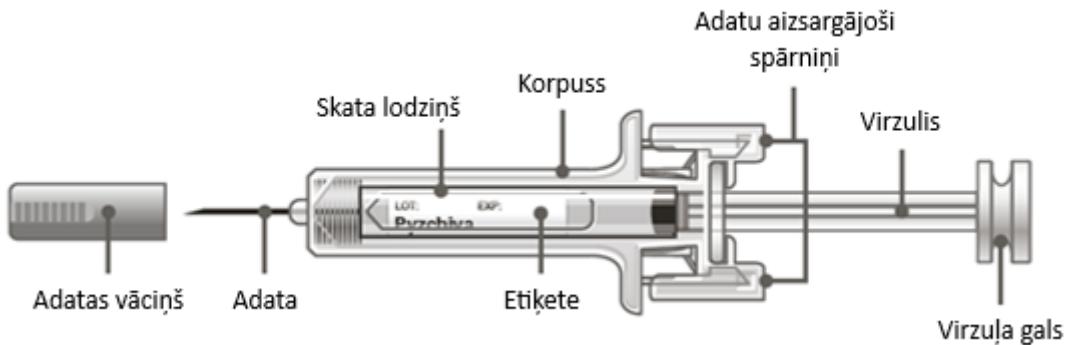
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Norādījumi par ievadīšanu

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

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

1. zīmējumā parādīts pilnšķirces ārējais izskats.



1. zīmējums

1. Pārbaudiet pilnšķircu skaitu un sagatavojet materiālus

Pilnšķirces sagatavošana lietošanai

- Izņemiet pilnšķirci(-es) no ledusskapja. Aptuveni pusstundu paturiet pilnšķirci ārpus kastītes. Tas ļaus šķidrumam sasilt līdz patīkamai temperatūrai (istabas temperatūrai), lai varētu izdarīt injekciju. Nesildiet pilnšķirci nekādā citā veidā (piemēram, nesildiet to mikrovīļu krāsnī vai karstā ūdenī). Kamēr ļaujat pilnšķirci sasilt līdz istabas temperatūrai, nenoņemiet šķirces adatas vāciņu.
- Turiet pilnšķirci 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 pilnšķirces adatas vāciņu.

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

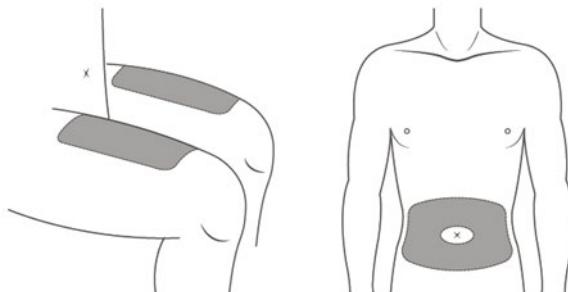
- pilnšķircu skaits un stiprums ir pareizs:
 - ja Jūsu deva ir 45 mg, Jums nepieciešama viena Pyzchiva 45 mg pilnšķirce;
 - ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešamas divas Pyzchiva 45 mg pilnšķirces un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Šīm injekcijām izvēlieties divas dažādas vietas (piemēram, vienu injekciju izdariet labajā augšstilbā, bet otru – kreisajā augšstilbā) un ievadiet injekcijas vienu pēc otras;
- tās ir īstās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšķirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšķircē ir caurspīdīgs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens;
- šķīdums pilnšķircē nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur nekādas svešas daļīnas;
- šķīdums pilnšķircē nav sasalīs.

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 sagatavojet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. zīm.)

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



* Ar pelēku krāsu iekrāsotās vietās ieteicams veikt injekciju.

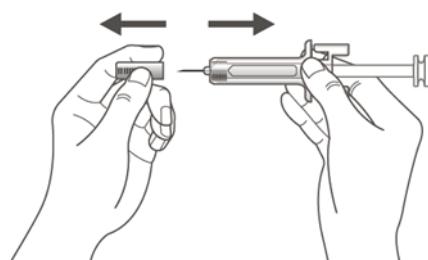
2. zīmējums

Sagatavojet injekcijas vietu

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

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

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



3. zīmējums

- Jūs varat ievērot, ka pilnšķircē 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 pilnšķirce 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.

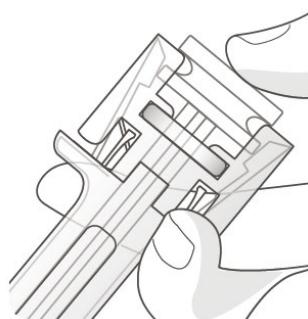
4. Injicējiet devu

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



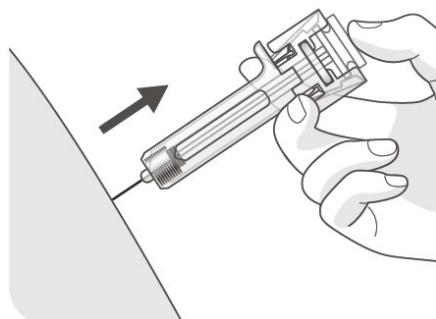
4. zīmējums

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



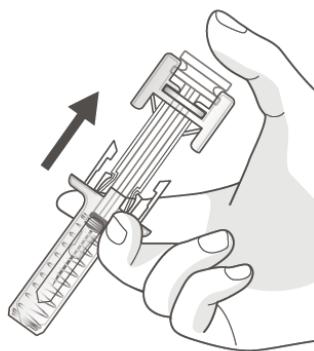
5. zīmējums

- 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 šķircei virzīties uz augšu, līdz visa adata ir aizsegta ar adatas aizsargu, kā parādīts 7. zīmējumā.



7. zīmējums

5. Pēc injicēšanas

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

6. Atkritumu likvidēšana

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



8. zīmējums

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pyzchiva 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 jebkādām 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 Pyzchiva ievadīs bērnam, uzmanīgi izlasiet šo informāciju.

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

1. Kas ir Pyzchiva un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Pyzchiva

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

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

Kādam nolūkam lieto Pyzchiva

Pyzchiva lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- perēķlveida psoriāze – pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātisks artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība – pieaugušajiem.

Perēķlveida psoriāze

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

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

Pyzchiva lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir vidēji smaga līdz smaga perēķlveida psoriāze un kuri nepanes fototerapiju vai cita veida sistēmisku terapiju, vai kuriem šāda

ārstēšana neiederbojas.

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 Pyzchiva, 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 Pyzchiva, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Pyzchiva lietošanas

Nelietojiet Pyzchiva šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alergīja 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 Pyzchiva lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Pyzchiva lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

- **esat vismaz 65 gadus vecs**, jo Jums vieglāk var rasties infekcijas.

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

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles, vakcīnas un Pyzchiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Pyzchiva satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,04 mg polisorbātu 80 (E433) katrā pilnšķircē (1 ml), kas ir līdzvērtīgi 0,04 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Pyzchiva

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

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

Cik daudz Pyzchiva ievada

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

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

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

Krona slimība

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

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

Kā Pyzchiva ievada

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Pyzchiva

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Pyzchiva

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

Ustekinumabs var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var klūt 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, meningīts), plaušās un acīs.

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

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

Ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam. Šīs pazīmes var liecināt, piemēram, par elpceļu, ādas infekcijām, jostas rozi vai oportūnistiskām infekcijām, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Jūsu ārsts var nolemt, ka nedrīkstat lietot ustekinumabu, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta savam ārstam arī par to, ka Jums ir kādas valējas 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 (iespējamas 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 (iespējamas ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

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

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

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, un šie simptomi var izpausties ar niezi un sāpēm (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu pārmaiņas (psoriātiskā eritrodermija);

- sīko asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem, sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpes (vaskulīts).

Loti retas blakusparādības (iespējamas ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēku):

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

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tiesi, 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 Pyzchiva

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesanālēt.
- Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Pyzchiva pilnšķirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk par vienu 35 dienu periodu, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
Noteiktās vietās uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pilnšķirce tika pirmo reizi izņemta no ledusskapja. Pirms šīs laiks ir pagājis, pildspalvveida pilnšķirci vienu reizi drīkst ielikti atpakaļ ledusskapī un tur uzglabāt līdz derīguma termiņa beigām. Šķirce jaizmet, ja tā netiek izlietota 35 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai beidzies derīguma termiņš – atkarībā no tā, kurš termiņš ir agrāk.
- Nedrīkst sakratīt Pyzchiva pilnšķirces. Ilgstoša intensīva krātīšana var bojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšķirces marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis dulķains vai tajā ir redzamas svešas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktā “Pyzchiva 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.

Pyzchiva paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā un šķircē atlikušās neizlietotās zāles jaizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pyzchiva satur

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

Pyzchiva ārējais izskats un iepakojums

Pyzchiva ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidums injekcijām. Šķidums var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 1 ml stikla pilnšķircē. Katra pilnšķirce satur 90 mg ustekinumaba 1 ml šķiduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

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

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

Izsekojamība:

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

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

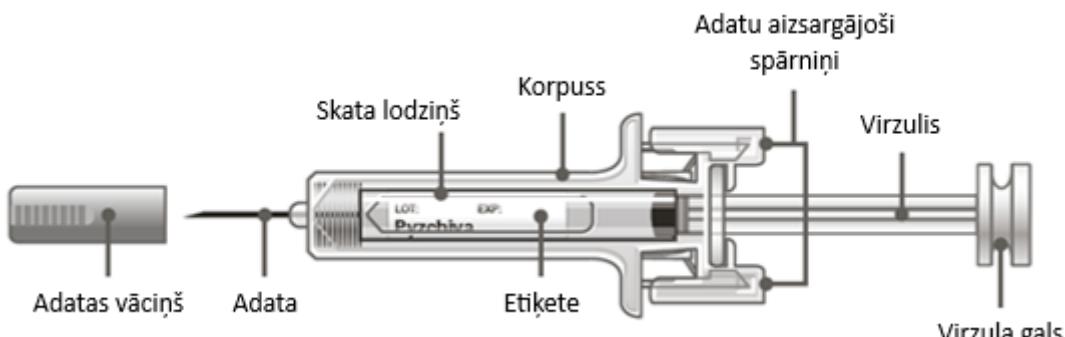
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Norādījumi par ievadīšanu

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

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

1. zīmējumā parādīts pilnšķirces ārējais izskats.



1. zīmējums

1. Pārbaudiet pilnšķirču skaitu un sagatavojet materiālus

Pilnšķirces sagatavošana lietošanai

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

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

- pilnšķirču skaits un stiprums ir pareizs:
 - ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešama viena Pyzchiva 90 mg pilnšķirce;
- tās ir īstās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšķirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšķircē ir caurspīdīgs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens;
- šķīdums pilnšķircē nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur nekādas svešas daļīnas;
- šķīdums pilnšķircē nav sasalis.

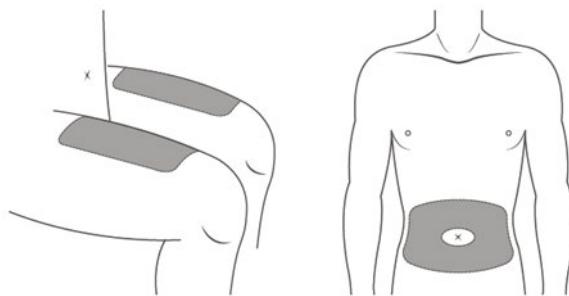
Sameklējiet visu injekcijai nepieciešamo un izkārtojiet to uz tīras virsmas. Tas ietver antiseptiskās salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asām lietām paredzētu tvertni (skatīt 1. zīm.).

2. Izvēlieties un sagatavojet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. zīm.)

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

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



* Ar pelēku krāsu iekrāsotās vietās ieteicams veikt injekciju.

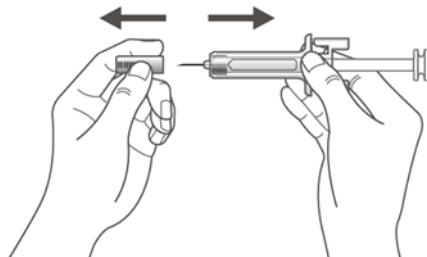
2. zīmējums

Sagatavojet injekcijas vietu

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

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

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



3. zīmējums

- Jūs varat ievērot, ka pilnšlircē 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 pilnšlirce 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. Injicējet devu

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



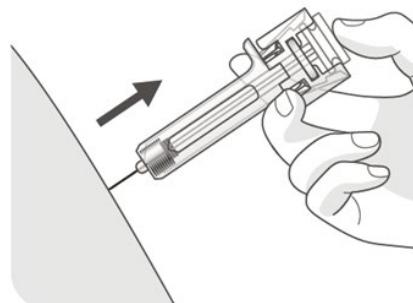
4. zīmējums

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



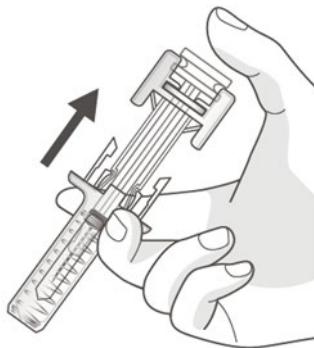
5. zīmējums

- 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 šlīrcei virzīties uz augšu, līdz visa adata ir aizsegta ar adatas aizsargu, kā parādīts 7. zīmējumā:



7. zīmējums

5. Pēc injicēšanas

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

6. Atkritumu likvidēšana

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



8. zīmējums

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pyzchiva 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšlircē ustekinumabum

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles.

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

1. Kas ir Pyzchiva un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Pyzchiva

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

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

Kādam nolūkam lieto Pyzchiva

Pyzchiva, to ievadot ar pildspalvveida pilnšlirci, tiek lietots, lai ārstētu šādas iekaisīgas slimības:

- perēķlveida psoriāze – pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātisks artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība – pieaugušajiem

Perēķlveida psoriāze

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

Pyzchiva, to ievadot ar pildspalvveida pilnšlirci, tiek lietots pieaugušajiem, kuriem ir vidēji smaga vai smaga perēķlveida psoriāze un kuri nevar lietot ciklosporīnus un metotreksātu vai izmantot fototerapiju, kā arī tad, kad šie ārstēšanas veidi 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 Pyzchiva, 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 Pyzchiva, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Pyzchiva lietošanas

Nelietojiet Pyzchiva šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamānāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Pyzchiva lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

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

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir psoriāze, ustekinumaba pildspalvveida pilnšķirču lietošana nav ieteicama, jo šajā vecuma grupā tā nav pētīta. Gan bērniem no sešu gadu vecuma, gan pusaudžiem, kuriem ir psoriāze, pildspalvveida pilnšķirču vietā jālieto pilnšķirces vai flakoni.

Gan bērniem, gan pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir psoriātiskais artrīts vai Krona slimība, ustekinumabs nav ieteicams, jo šajā vecuma grupā tā lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Pyzchiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kas dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav novērots lielāks iedzimtu defektu risks, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecībām ir ierobežota, tādēļ grūtniecības laikā no ustekinumaba lietošanas ieteicams izvairīties.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ustekinumaba lietošanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc ustekinumaba lietošanas pārtraukšanas ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un ir jāizmanto piemērota kontracepcijas metode.
- Pyzchiva var šķērsot vēl nepiedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Pyzchiva, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekciju risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkura vakcīna, ir būtiski informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā esat saņēmusi Pyzchiva. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Pyzchiva, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīna (tieka 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 jālej par to, vai barot bērnu ar krūti, vai lietot ustekinumabu – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Pyzchiva satur polisorbātu 80 (E433)

Katrā šo pildspalvveida pilnšķircē (1 ml) ir 0,02 mg polisorbāta 80 (E433), kas atbilst koncentrācijai 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbāti var izraisīt alergiskas reakcijas. Ja zināt, ka Jums ir kāda alergija, informējiet par to ārstu.

3. Kā lietot Pyzchiva

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

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

Cik daudz Pyzchiva ievada

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

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

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

Krona slimība

- Ārstēšanas laikā pirmo Pyzchiva devu – aptuveni 6 mg/kg – Jums ievadīs ārsts, pilnot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākumdevas nākamo 90 mg Pyzchiva 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 Pyzchiva deva var tikt lietota ik pēc 8 nedēļām. To, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Kā Pyzchiva ievada

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Pyzchiva

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Pyzchiva

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

Ustekinumabs var vājināt Jūsu organismā spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var klūt 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, meningīts), plaušās un acīs.

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

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

Ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam. Šīs pazīmes var liecināt, piemēram, par elpceļu, ādas infekcijām, jostas rozi vai oportūnistiskām infekcijām, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkātoties. Jūsu ārsts var nolemt, ka nedrīkstat lietot ustekinumabu, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta savam ārstam arī par to, ka Jums ir kādas valējas 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 (iespējamas ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

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

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

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (iespējamas 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 izsитumi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, vienlaikus ar locītavu sāpēm).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Pyzchiva

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C temperatūrā). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirces oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas, vienu reizi ne ilgāk kā 35 dienas drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30 °C. Noteiktā vietā uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšķirce tikusi pirmoreiz izņemta no ledusskapja. Pirms šīs laiks ir pagājis, pildspalvveida pilnšķirci vienu reizi drīkst ielikt atpakaļ ledusskapī un tur uzglabāt līdz derīguma termiņa beigām. Pildspalvveida pilnšķirce ir jāizmet, ja tā netiek izlietota 35 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai beidzies derīguma termiņš – atkarībā no tā, kurš termiņš ir agrāk.
- Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirces nav atļauts kratīt. Ilgstoša intensīva kratīšana var bojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšķirces 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 “Pyzchiva 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.

Pyzchiva ir tikai vienreizlietojams. Pildspalvveida pilnšķircē atlikušās neizlietotās zāles ir jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pyzchiva satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra 0,5 ml pildspalvveida pilnšķirce satur 45 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze un ūdens injekcijām.

Pyzchiva ārējais izskats un iepakojums

Pyzchiva irdzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Šķīdums var saturēt nedaudz mazu caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir viena deva 1 ml stikla pildspalvveida pilnšķircē. Katra pildspalvveida pilnšķirce satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

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

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

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

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

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

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

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

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

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

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

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

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

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

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

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

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

Latvija

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

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, precīzi jāfiksē ievadīto zāļu komercnosaukums un sērijas numurs.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

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

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Pyzchiva
(ustekinumabs)
subkutānām injekcijām
Pildspalvveida pilnšlirce

Instrukcija Pyzchiva injicēšanai ar pildspalvveida pilnšlirci

Pirms uzsākat Pyzchiva lietošanu, izlasiet šo lietošanas instrukciju. Veselības aprūpes speciālistam Jums ir jāparāda, kā pareizi sagatavoties Pyzchiva injekcijai un kā to pareizi injicēt.

Ja pats sev nevarat izdarīt injekciju:

- lūdziet veselības aprūpes speciālista palīdzību vai
- palūdziet kādu, kuru veselības aprūpes speciālists ir apmācījis izdarīt Jums injekcijas.

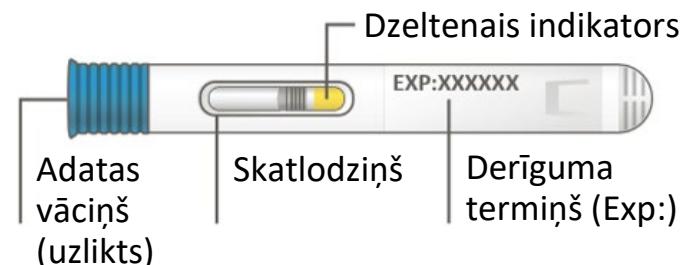
Nemēģiniet pats sev injicēt Pyzchiva, pirms veselības aprūpes speciālists Jums nav parādījis, kā injicēt Pyzchiva.

Nepieciešama palīdzība?

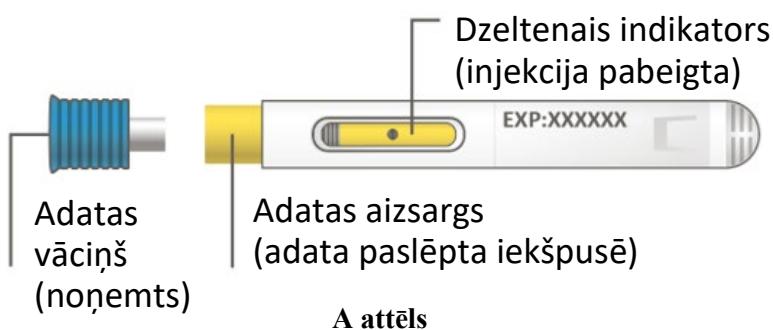
Sazinieties ar ārstu, lai konsultētos par jebkuriem jautājumiem, kas Jums ir radušies. Lai saņemtu papildu palīdzību vai sniegtu atsauksmi, lietošanas instrukcijā skatiet vietējās pārstāvniecības kontaktinformāciju.

Informācija par detaļām

Pirms lietošanas



Pēc lietošanas



Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms Pyzchiva injicēšanas

- **Tikai subkutānām injekcijām** (injicēšanai tieši zem ādas)
- **Nenoņemiet** adatas vāciņu, pirms neesat sagatavojies injekcijai.
- **Nekādā gadījumā nekratiet pildspalvveida pilnšlirci.** Pyzchiva pildspalvveida pilnšlirces kratišana var bojāt zāles.

Pyzchiva pildspalvveida pilnšlirču uzglabāšana

- Uzglabājiet Pyzchiva ledusskapā 2–8 °C temperatūrā.

- Uzglabājiet Pyzchiva oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas vai fiziskiem bojājumiem.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirces oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas, vienu reizi ne ilgāk kā vienu mēnesi drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30 °C. Noteiktā vietā uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšķirce tikusi pirmoreiz izņemta no ledusskapja. Pirms šis laiks ir pagājis, pildspalvveida pilnšķirce vienu reizi drīkst ielikt atpakaļ ledusskapī un tur uzglabāt līdz derīguma termiņa beigām. Pildspalvveida pilnšķirce ir jāizmet, ja tā netiek izlietota viena mēneša laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai beidzies derīguma termiņš – atkarībā no tā, kurš termiņš ir agrāk.
- Neuzglabājiet Pyzchiva pārāk augstā vai pārāk zemā temperatūrā
- **Nesasaldēt.**

Sagatavošanās injekcijai ar Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirci

1. solis. Pirms sākat, pārbaudiet kastīti, lai pārliecinātos, vai deva ir pareiza. Jums jāsaņem vai nu 45 mg, vai 90 mg, kā nozīmējis ārsti.

- Ja deva ir 45 mg, Jums jāsaņem vienas 45 mg pildspalvveida pilnšķirces saturs.
- Ja deva ir 90 mg, Jums jāsaņem vai nu vienas 90 mg, vai divu 45 mg pildspalvveida pilnšķirču saturs. Ja Jums jāsaņem divu 45 mg pildspalvveida pilnšķirču saturs, lai deva būtu 90 mg, Jums sev būs jāizdara divas injekcijas vienu pēc otras.

2. solis. Sagatavojiet piederumus

- **2.1. solis.** Izvēlieties labi apgaismotu, tīru un līdzenu darba virsmu.
- **2.2. solis.** Paņemiet injekcijas sagatavošanai un izdarīšanai nepieciešamos piederumus (**B attēls**).
- Jums būs nepieciešami šādi piederumi.
 - Iepakojumā:
 - Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirce
 - Nav iepakojumā:
 - spirta tampons
 - vates tamponi vai marles spilventiņi
 - līmējošs pārsējs
 - traucks asu priekšmetu izmešanai (skatīt “Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirču izmešana”)



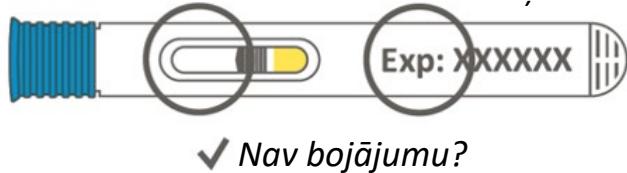
B attēls

3. solis. Pārbaudiet pildspalvveida pilnšķirci (C attēls)

- **3.1. solis.** Pārbaudiet uz kastītes norādīto pildspalvveida pilnšķirces derīguma termiņu.
- **3.2. solis.** Pārbaudiet skatlodziņā zāles attiecībā uz daļiņu klātbūtni un krāsas pārmaiņām. Zālēm jābūt dzidrām un bezkrāsinām līdz gaiši dzeltenām ar dažām baltām daļiņām.
- **3.3. solis.** Pārliecinieties, vai pildspalvveida pilnšķirce nav bojāta.
- **Nelietojet** Pyzchiva, ja:
 - ir beidzies derīguma termiņš vai pildspalvveida pilnšķirce istabas temperatūrā līdz 30 °C ir vienu reizi uzglabāta ilgāk par vienu maksimāli atļauto mēnesi vai ir uzglabāta temperatūrā, kas augstāka par 30 °C;
 - pildspalvveida pilnšķirces saturs ir bijis sasaldēts, ir duļķains vai tajā ir lielas daļiņas;
 - pildspalvveida pilnšķirce ir bojāta;
 - pildspalvveida pilnšķirce ir tikusi nomesta un izskatās saplaisājusi vai salauzta.

- Ja lodziņā ir redzams viens vai vairāki burbuliši, tas ir normāli.

- ✓ *Caurspīdīgs? Bezkrāsains?*
 ✓ *Bez daļiņām?* ✓ *Nav beidzis derīguma termiņš?*



✓ *Nav bojājumu?*

C attēls

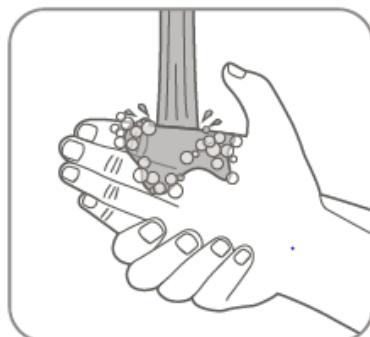
4. solis. Ľaujiet zālēm sasniegt istabas temperatūru

- Lai injekcija būtu mazāk nepatīkama, pēc izņemšanas no ledusskapja pirms injicēšanas Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirci uz aptuveni 30 minūtēm atstājiet istabas temperatūrā.
- Nesildiet** pildspalvveida pilnšķirci nekā citādi (piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstiā ūdenī).



5. solis. Nomazgājiet rokas

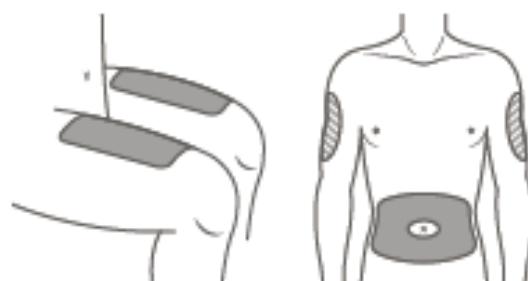
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni (**D attēls**).



D attēls

6. solis. Izvēlieties injekcijas vietu

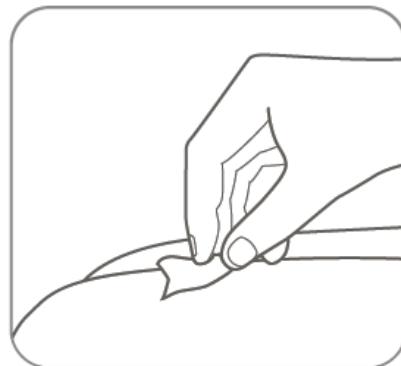
- Izvēlieties injekcijas vietu augšstilbā vai vēdera sienas lejasdaļā, izņemot 5 centimetru laukumu tieši ap nabu. Ja Jums injicē aprūpētājs, par injekcijas vietu var izvēlieties arī augšdelmu ārējo virsmu. (**E attēls**)
- Katrai injekcijai izmantojiet citu vietu.**
- Neinjicējiet** ādā, kas ir jutīga, ar hematomām, apsarkusi, sacietējusi vai redzamām psoriāzes pazīmēm.



E attēls

7. solis. Injekcijas vietā notīriet ādu

- Vietā, kurā plānojat injicēt zāles, notīriet ādu ar jaunu spirta tamponu (**F attēls**).
- Pirms injekcijas šai vietai **nepieskarieties** vēlreiz. Pirms injicēšanas ļaujiet ādai nožūt.
- **Nežāvējet** tīro vietu ar fēnu vai elpu.

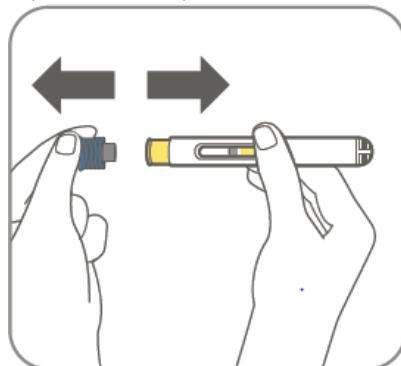


F attēls

Pyzchiva injicēšana ar pildspalvveida pilnšķirci

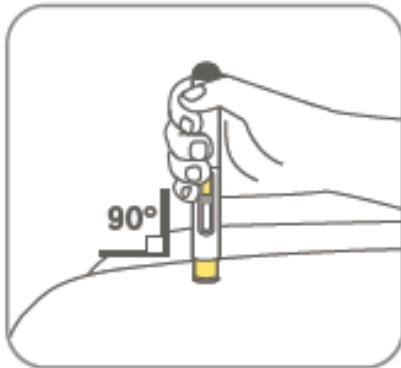
8. solis. Kad esat gatavs injicēt Pyzchiva, Pavelkot taisnā virzienā, noņemiet adatas vāciņu (G attēls**).**

- Izmetiet adatas vāciņu.
- Ja ir redzami daži no adatas izplūduši šķidruma pilieni, tas ir normāli.
- Noņemot adatas vāciņu, to **negrieziet un nelokiet**, jo tā varat sabojāt adatu.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšķirci, ja tā pēc vāciņa noņemšanas ir nokritusi. Piezvaniet savam veselības aprūpes speciālistam, lai uzzinātu, kā rīkoties.



G attēls

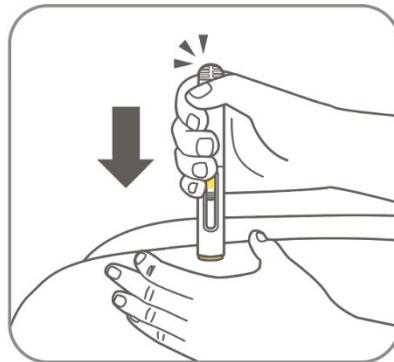
9. solis. Novietojiet pildspalvveida pilnšķirci taisnā 90 grādu leņķī pret ādu (H attēls**).**



H attēls

10. solis. Stingri piespiediet pildspalvveida pilnšķirci uz leju pie ādas, lai uzsāktu injekciju (I attēls**).**

- Injekcijas sākumā var būt dzirdams klikšķis.

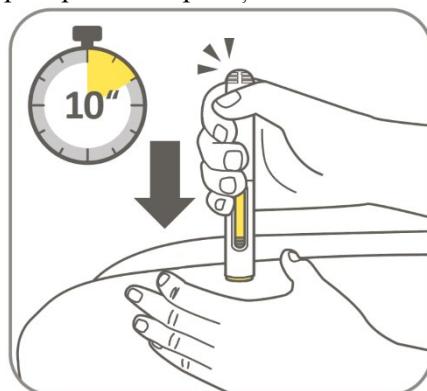


I attēls

11. solis. Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšķirci uz leju pret ādu tik ilgi, līdz dzeltenais indikators pārstāj kustēties (J attēls).

Injicēšana var aizņemt aptuveni **10 sekundes**.

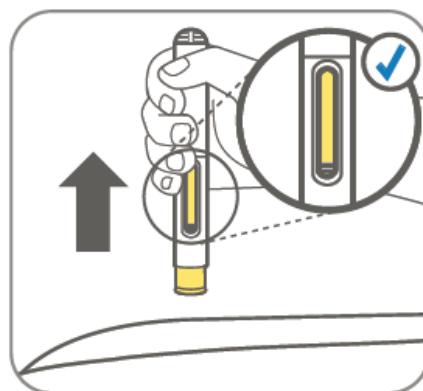
- Jūs varat sadzirdēt otru klikšķi. Tas nozīmē, ka injekcija ir pabeigta.
- **Neatlaidiet** spiedienu pret injekcijas vietu, pirms injekcija nav pabeigta.
- Injekcijas laikā **nekustiniet** pildspalvveida pilnšķirci.



J attēls

12. solis. Pārbaudiet, vai skatlodziņš ir kļuvis dzeltens, lai pārliecinātos, ka ir ievadīta visa deva, un noņemiet tukšo pildspalvveida pilnšķirci no ādas (K attēls).

- Adatas aizsargs pilnībā nosegs adatu.
- Kā redzams **K attēlā**, skatlodziņā joprojām var būt redzama šaura pelēka josliņa.
- Kad adata ir izvilkta no ādas, injekcijas vietā var būt viegla asiņošana vai redzami daži pilieni.
Tas ir normāli. Jūs varat pēc nepieciešamības pie injekcijas piespiest vietas vates tamponu vai marles spilventiņu. Neberzējiet injekcijas vietu. Injekcijas vietu pēc nepieciešamības varat pārklāt ar nelielu līmējošu pārsēju.



K attēls

Ja deva ir 90 mg, Jums jāsaņem vai nu vienas 90 mg, vai divu 45 mg pildspalvveida pilnšķirču satura. Ja Jums jāsaņem divu 45 mg pildspalvveida pilnšķirču satura, lai deva būtu 90 mg, Jums sev būs jāizdzara divas injekcijas vienu pēc otras. Izmantojot jaunu pildspalvveida pilnšķirci, otrai injekcijai atkārtojiet 1.–12. soli. Otrai injekcijai izvēlieties citu vietu.

Pyzchiva pildspalvveida pilnšķircles izmešana

13. solis. Tūlīt pēc lietošanas ielieciet pildspalvveida pilnšķirci traukā asu priekšmetu izmešanai (L attēls).

- **Neizmetiet** izlietotās pildspalvveida pilnšķircles sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet** savu asu priekšmetu izmešanai paredzēto trauku pārstrādei.



L attēls

Pyzchiva un visas zāles uzglabājiet bērniem nesasniedzamā vietā.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pyzchiva 90 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšlircē ustekinumabum

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles.

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

1. Kas ir Pyzchiva un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Pyzchiva

Ar pildspalvveida pilnšlirci ievadāmais Pyzchiva satur aktīvo vielu "ustekinumabu", un tā ir monoklonāla antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas organismā atpazīst noteiktas olbaltumvielas un specifiski saistās ar tām.

Pyzchiva pieder pie zāļu grupas, kas tiek saukta par "imūnsupresantiem". Šo zāļu iedarbība vājina attiecīgu imūnās sistēmas daļu.

Kādam nolūkam lieto Pyzchiva

Pyzchiva tiek lietots, lai ārstētu šādas iekaisīgas slimības:

- perēkļveida psoriāzi pieaugušajiem;
- psoriātisks artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga līdz smaga Krona slimība – pieaugušajiem.

Perēkļveida psoriāze

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

Pyzchiva, to ievadot ar pildspalvveida pilnšlirci, tiek lietots pieaugušajiem, kuriem ir vidēji smaga vai smaga perēkļveida psoriāze un kuri nevar lietot ciklosporīnu un metotreksātu vai izmantot fototerapiju, kā arī tad, kad šie ārstēšanas veidi 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 Pyzchiva, 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 Pyzchiva, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Pyzchiva lietošanas

Nelietojiet Pyzchiva šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamānāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Pyzchiva lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

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

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir psoriāze, ustekinumaba pildspalvveida pilnšķirču lietošana nav ieteicama, jo šajā vecuma grupā tā nav pētīta. Gan bērniem no sešu gadu vecuma, gan pusaudžiem, kuriem ir psoriāze, pildspalvveida pilnšķirču vietā jālieto pilnšķirces vai flakoni.

Gan bērniem, gan pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir psoriātiskais artrīts vai Krona slimība, ustekinumabs nav ieteicams, jo šajā vecuma grupā tā lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Pyzchiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceutam:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kas dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav novērots lielāks iedzimtu defektu risks, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecībām ir ierobežota, tādēļ grūtniecības laikā no ustekinumaba lietošanas ieteicams izvairīties.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ustekinumaba lietošanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc ustekinumaba lietošanas pārtraukšanas ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un ir jāizmanto piemērota kontracepcijas metode.
- Pyzchiva var šķērsot vēl nepiedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Pyzchiva, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekciju risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkura vakcīna, ir būtiski informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka grūtniecības laikā esat saņēmusi Pyzchiva. Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Pyzchiva, pirmajos 12 mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicamas dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīna (tieka 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 jālej par to, vai barot bērnu ar krūti, vai lietot ustekinumabu – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Pyzhiva satur polisorbātu 80 (E433)

Katrā šo pildspalvveida pilnšķircē (1 ml) ir 0,04 mg polisorbāta 80 (E433), kas atbilst koncentrācijai 0,04 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja zināt, ka Jums ir kāda alerģija, informējiet par to ārstu.

3. Kā lietot Pyzhiva

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

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

Cik daudz Pyzhiva ievada

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

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

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

Krona slimība

- Ārstēšanas laikā pirmo Pyzhiva devu – aptuveni 6 mg/kg — Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākumdevas nākamo 90 mg Pyzhiva 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 Pyzhiva deva var tikt lietota ik pēc 8 nedēļām. To, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Kā Pyzhiva ievada

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Pyzhiva

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Pyzchiva

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

Ustekinumabs var vājināt Jūsu organismā 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, meningīts), plaušās un acīs.

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

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

Ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam. Šīs pazīmes var liecināt, piemēram, par elpceļu, ādas infekcijām, jostas rozi vai oportūnistiskām infekcijām, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Jūsu ārsti var nolemt, ka nedrīkstat lietot ustekinumabu, kamēr infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta savam ārstam arī par to, ka Jums ir kādas valējas 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 (iespējamas ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

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

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

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

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

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

Loti retas blakusparādības (iespējamas 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 izsītumi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, vienlaikus ar locītavu sāpēm).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Pyzchiva

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C temperatūrā). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirces oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas, vienu reizi ne ilgāk kā 35 dienas drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30 °C. Noteiktā vietā uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšķircē tikusi pirmoreiz izņemta no ledusskapja. Pirms šīs laiks ir pagājis, pildspalvveida pilnšķirci vienu reizi drīkst ielikt atpakaļ ledusskapī un tur uzglabāt līdz derīguma termiņa beigām. Pildspalvveida pilnšķircē ir jāizmet, ja tā netiek izlietota 35 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai beidzies derīguma termiņš – atkarībā no tā, kurš termiņš ir agrāk.
- Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirces nav atļauts krafīt. Ilgstoša intensīva kratīšana var bojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšķirces 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 “Pyzchiva ārējais izskats un iepakojuma saturs”).
- Ja zināt vai uzskatāt, ka zāles varētu būt pakļautas galejām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Pyzchiva ir tikai vienreizlietojams. Pildspalvveida pilnšķircē atlikušās neizlietotās zāles ir jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pyzchiva satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra 1 ml pildspalvveida pilnšķircē satur 90 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze un ūdens injekcijām.

Pyzchiva ārējais izskats un iepakojums

Pyzchiva irdzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Šķīdums var saturēt nedaudz mazu caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir viena deva 1 ml stikla pildspalvveida pilnšķircē. Katra pildspalvveida pilnšķircē satur 90 mg ustekinumaba 1 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
TéL/Tel: +32 2 722 97 97

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

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

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

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

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

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

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

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

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

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

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

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

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

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

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

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

Latvija

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

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, precīzi jāfiksē ievadīto zāļu komercnosaukums un sērijas numurs.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA
Pyzchiva
(ustekinumabs)
subkutānām injekcijām
Pildspalvveida pilnšlirce

Instrukcija Pyzchiva injicēšanai ar pildspalvveida pilnšlirci

Pirms uzsākat Pyzchiva lietošanu, izlasiet šo lietošanas instrukciju. Veselības aprūpes speciālistam Jums ir jāparāda, kā pareizi sagatavoties Pyzchiva injekcijai un kā to pareizi injicēt.

Ja pats sev nevarat izdarīt injekciju:

- lūdziet veselības aprūpes speciālista palīdzību vai
- palūdziet kādu, kuru veselības aprūpes speciālists ir apmācījis izdarīt Jums injekcijas.

Nemēģiniet pats sev injicēt Pyzchiva, pirms veselības aprūpes speciālists Jums nav parādījis, kā injicēt Pyzchiva.

Nepieciešama palīdzība?

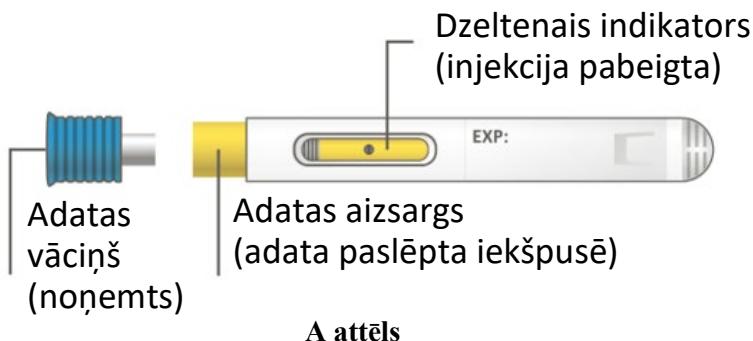
Sazinieties ar ārstu, lai konsultētos par jebkuriem jautājumiem, kas Jums ir radušies. Lai saņemtu papildu palīdzību vai sniegtu atsauksmi, lietošanas instrukcijā skatiet vietējās pārstāvniecības kontaktinformāciju.

Informācija par detaļām

Pirms lietošanas



Pēc lietošanas



Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms Pyzchiva injicēšanas

- **Tikai subkutānām injekcijām** (injicēšanai tieši zem ādas)
- **Nenoņemiet** adatas vāciņu, pirms neesat sagatavojies injekcijai.
- **Nekādā gadījumā nekratiet pildspalvveida pilnšlirci.** Pyzchiva pildspalvveida pilnšlirces kratišana var bojāt zāles.

Pyzchiva pildspalvveida pilnšlirču uzglabāšana

- Uzglabājiet Pyzchiva ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.

- Uzglabājiet Pyzchiva oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas vai fiziskiem bojājumiem.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirces oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas, vienu reizi ne ilgāk kā vienu mēnesi drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30 °C. Noteiktā vietā uz ārējā iepakojuma jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšķirce tikusi pirmoreiz izņemta no ledusskapja. Pirms šis laiks ir pagājis, pildspalvveida pilnšķirce vienu reizi drīkst ielikt atpakaļ ledusskapī un tur uzglabāt līdz derīguma termiņa beigām. Pildspalvveida pilnšķirce ir jāizmet, ja tā netiek izlietota viena mēneša laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai beidzies derīguma termiņš – atkarībā no tā, kurš termiņš ir agrāk.
- **Neuzglabājiet** Pyzchiva pārāk augstā vai pārāk zemā temperatūrā.
- **Nesasaldēt.**

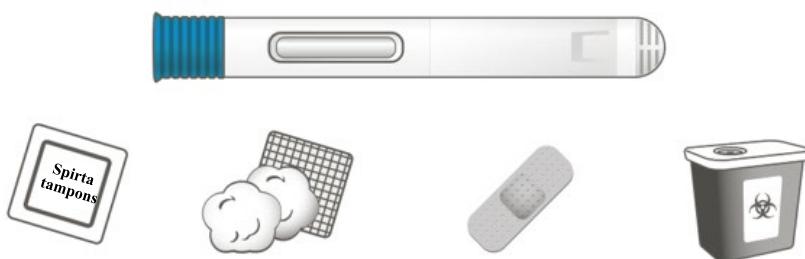
Sagatavošanās injekcijai ar Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirci

1. solis. Pirms sākat, pārbaudiet kastīti, lai pārliecinātos, vai deva ir pareiza. Jums jāsaņem vai nu 45 mg, vai 90 mg, kā nozīmējis ārsti.

- Ja deva ir 45 mg, Jums jāsaņem vienas 45 mg pildspalvveida pilnšķirces saturs.
- Ja deva ir 90 mg, Jums jāsaņem vai nu vienas 90 mg, vai divu 45 mg pildspalvveida pilnšķirču saturs. Ja Jums jāsaņem divu 45 mg pildspalvveida pilnšķirču saturs, lai deva būtu 90 mg, Jums sev būs jāizdara divas injekcijas vienu pēc otras.

2. solis. Sagatavojiet piederumus

- **2.1. solis.** Izvēlieties labi apgaismotu, tīru un līdzenu darba virsmu.
- **2.2. solis.** Paņemiet injekcijas sagatavošanai un izdarīšanai nepieciešamos piederumus (**B attēls**).
- Jums būs nepieciešami šādi piederumi.
 - Iepakojumā:
 - Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirce
 - Nav iepakojumā:
 - spirta tampons
 - vates tamponi vai marles spilventiņi
 - līmējošs pārsējs
 - trauks asu priekšmetu izmešanai (skatīt “Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirču izmešana”)



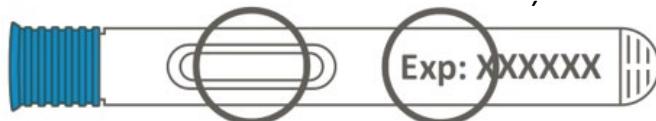
B attēls

3. solis. Pārbaudiet pildspalvveida pilnšķirci (C attēls)

- **3.1. solis.** Pārbaudiet uz kastītes norādīto pildspalvveida pilnšķirces derīguma termiņu.
- **3.2. solis.** Pārbaudiet skatlodziņā zāles attiecībā uz daļiņu klātbūtni un krāsas pārmaiņām. Zālēm jābūt dzidrām un bezkrāsainām līdz gaiši dzeltenām ar dažām baltām daļiņām.
- **3.3. solis.** Pārliecinieties, vai pildspalvveida pilnšķirce nav bojāta.
- **Nelietojet** Pyzchiva, ja:
 - ir beidzies derīguma termiņš vai pildspalvveida pilnšķirce istabas temperatūrā līdz 30 °C ir vienu reizi uzglabāta ilgāk par vienu maksimāli atlāuto mēnesi vai ir uzglabāta temperatūrā, kas augstāka par 30 °C;
 - pildspalvveida pilnšķirces saturs ir bijis sasaldēts, ir duļķains vai tajā ir lielas daļiņas;
 - pildspalvveida pilnšķirce ir bojāta;
 - pildspalvveida pilnšķirce ir tikusi nomesta un izskatās saplaisājusi vai salauzta.

- Ja lodziņā ir redzams viens vai vairāki burbulīši, tas ir normāli.

- ✓ *Caurspīdīgs? Bezkrāsains?*
 ✓ *Bez daļiņām?* ✓ *Nav beidzis derīguma terminš?*



✓ *Nav bojājumu?*

C attēls

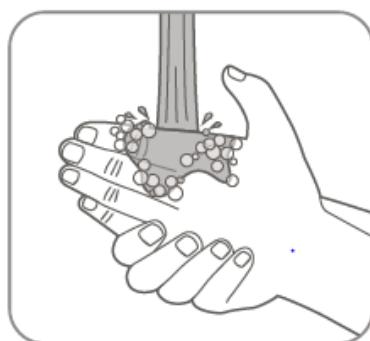
4. solis. Īaujiet zālēm sasniegt istabas temperatūru

- Lai injekcija būtu mazāk nepatīkama, pēc izņemšanas no ledusskapja pirms injicēšanas Pyzchiva pildspalveida pilnšķirci uz aptuveni 30 minūtēm atstājiet istabas temperatūrā.
- Nesildiet pildspalveida pilnšķirci nekā citādi (piemēram, mikrovilņu krāsnī vai karstā ūdenī).



5. solis. Nomazgājiet rokas

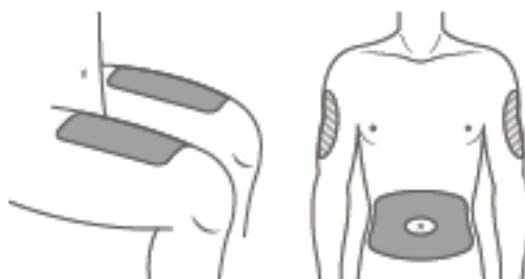
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni (**D attēls**).



D attēls

6. solis. Izvēlieties injekcijas vietu

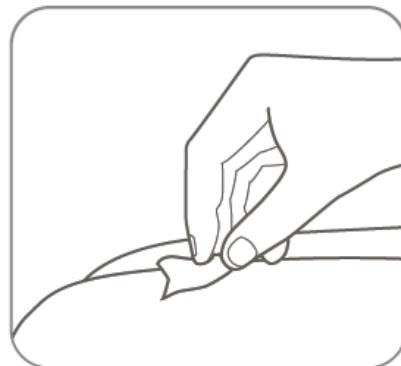
- Izvēlieties injekcijas vietu augšstilbā vai vēdera sienas lejasdaļā, izņemot 5 centimetru laukumu tieši ap nabu. Ja Jums injicē aprūpētājs, par injekcijas vietu var izvēlieties arī augšdelmu ārējo virsmu. (**E attēls**)
- Katrai injekcijai izmantojiet citu vietu.**
- Neinjicējiet** ādā, kas ir jutīga, ar hematomām, apsarkusi, sacietējusi vai redzamām psoriāzes pazīmēm.



E attēls

7. solis. Injekcijas vietā notīriet ādu

- Vietā, kurā plānojat injicēt zāles, notīriet ādu ar jaunu spirta tamponu (**F attēls**).
- Pirms injekcijas šai vietai **nepieskarieties** vēlreiz. Pirms injicēšanas ļaujiet ādai nožūt.
- **Nežāvējet** tīro vietu ar fēnu vai elpu.

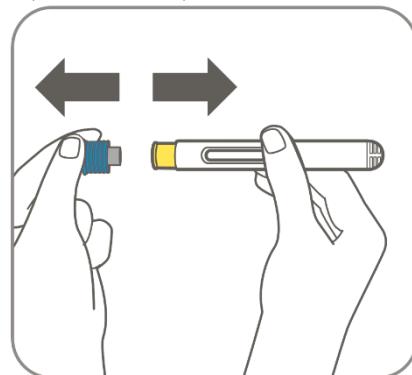


F attēls

Pyzchiva injicēšana ar pildspalvveida pilnšķirci

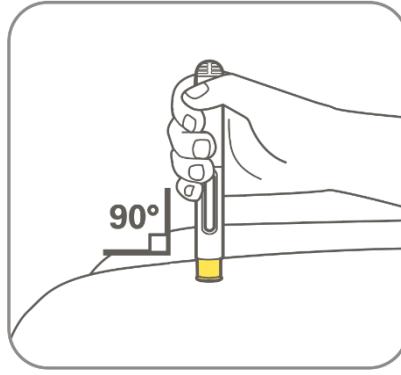
8. solis. Kad esat gatavs injicēt Pyzchiva, Pavelkot taisnā virzienā, noņemiet adatas vāciņu (G attēls**).**

- Izmetiet adatas vāciņu.
- Ja ir redzami daži no adatas izplūduši šķidruma pilieni, tas ir normāli.
- Noņemot adatas vāciņu, to **negrieziet un nelokiet**, jo tā varat sabojāt adatu.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšķirci, ja tā pēc vāciņa noņemšanas ir nokritusi. Piezvaniet savam veselības aprūpes speciālistam, lai uzzinātu, kā rīkoties.



G attēls

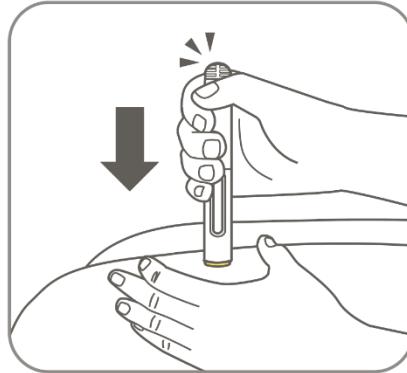
9. solis. Novietojiet pildspalvveida pilnšķirci taisnā 90 grādu leņķī pret ādu (H attēls**).**



H attēls

10. solis. Stingri piespiediet pildspalvveida pilnšķirci uz leju pie ādas, lai uzsāktu injekciju (I attēls**).**

- Injekcijas sākumā var būt dzirdams klikšķis.

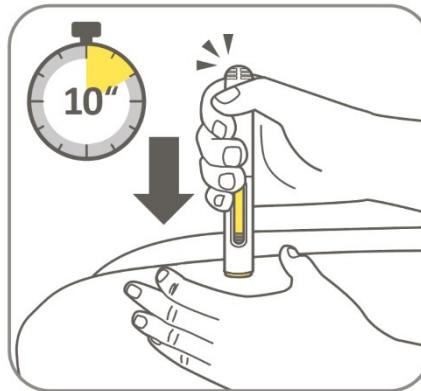


I attēls

11. solis. Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšķirci uz leju pret ādu tik ilgi, līdz dzeltenais indikators pārstāj kustēties (J attēls).

Injicēšana var aizņemt aptuveni **10 sekundes**.

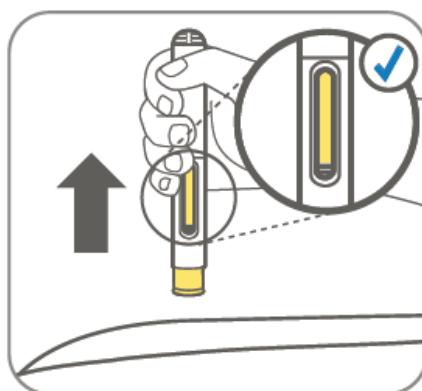
- Jūs varat sadzirdēt otru klikšķi. Tas nozīmē, ka injekcija ir pabeigta.
- **Neatlaidiet** spiedienu pret injekcijas vietu, pirms injekcija nav pabeigta.
- Injekcijas laikā **nekustiniet** pildspalvveida pilnšķirci.



J attēls

12. solis. Pārbaudiet, vai skatlodziņš ir kļuvis dzeltens, lai pārliecinātos, ka ir ievadīta visa deva, un noņemiet tukšo pildspalvveida pilnšķirci no ādas (K attēls).

- Adatas aizsargs pilnībā nosegs adatu.
- Kā redzams **K attēlā**, skatlodziņā joprojām var būt redzama šaura pelēka josliņa.
- Kad adata ir izvilkta no ādas, injekcijas vietā var būt viegla asiņošana vai redzami daži pilieni.
Tas ir normāli. Jūs varat pēc nepieciešamības pie injekcijas piespiest vietas vates tamponu vai marles spilventiņu. Neberzējiet injekcijas vietu. Injekcijas vietu pēc nepieciešamības varat pārklāt ar nelielu līmējošu pārsēju.



K attēls

Ja deva ir 90 mg, Jums jāsaņem vai nu vienas 90 mg, vai divu 45 mg pildspalvveida pilnšķirču satus. Ja Jums jāsaņem divu 45 mg pildspalvveida pilnšķirču satus, lai deva būtu 90 mg, Jums sev būs jāizdara divas injekcijas vienu pēc otras. Izmantojot jaunu pildspalvveida pilnšķirci, otrai injekcijai atkārtojiet 1.–12. soli. Otrai injekcijai izvēlieties citu vietu.

Pyzchiva pildspalvveida pilnšķirces izmešana

13. solis. Tūlīt pēc lietošanas ielieciet pildspalvveida pilnšķirci traukā asu priekšmetu izmešanai (L attēls).

- **Neizmetiet** izlietotās pildspalvveida pilnšķirces sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet** savu asu priekšmetu izmešanai paredzēto trauku pārstrādei.



L attēls

Pyzchiva un visas zāles uzglabājiet bērniem nesasniedzamā vietā.