

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usgena 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 26 ml flakons satur 130 mg (5 mg/ml) ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Ustekinumabs ir cilvēka IgG1κ monoklonālā interleikīna (IL)-12/23 antivielas, kas iegūta no peļu mielomas šūnu līnijas, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 0,4 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Šis šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un praktiski nesatur redzamas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krona slimība

Usgena ir indicēts vidēji līdz izteikti aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai TNFα antagonista terapiju, vai gadījumos, kad šāda terapija ir bijusi nepanesama.

Čūlainais kolīts

Usgena indicēta vidēji līdz stipri aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai bioloģiskas izcelsmes zāļu terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama.

4.2. Devas un lietošanas veids

Usgena koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts lietošanai tādu ārstu vadībā un uzraudzībā, kuriem ir pieredze Krona slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā. Usgena koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozas indukcijas devai.

Devas

Krona slimība un čūlainais kolīts

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

1. tabula. Sākotnējā intravenozi ievadāmā Usgena deva

Pacienta ķermeņa masa brīdī, kad jāievada deva	Ieteicamā deva ^a	Usgena 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 deva jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas ievadīšanas. Informāciju par devām turpmākajā subkutānās zāļu lietošanas shēmā skatīt Usgena šķīduma injekcijām pilnšlircēs zāļu apraksta 4.2. punktā.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Usgena 130 mg ir paredzēta tikai intravenozai ievadīšanai. Tās jāievada vismaz vienu stundu ilgas infūzijas veidā.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Ustekinumabs var palielināt infekciju risku vai reaktivizēt latentas infekcijas. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā psoriāzes pacientiem, kuriem ievadīts ustekinumabs, radās nopietnas baktēriju, sēnīšu un vīrusu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir ziņots oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā tuberkulozes reaktivāciju, citām oportūnistiskām bakteriālām infekcijām (tai skaitā netipiskām mikobaktēriju infekcijām, listēriju izraisītu meningītu, legionellu izraisītu pneimoniju un nokardiozi), oportūnistiskām sēnīšu infekcijām, oportūnistiskām vīrusu infekcijām (tai skaitā 2. tipa *herpes simplex* izraisītu encefalītu) un parazītu izraisītām infekcijām (tai skaitā acu toksoplazmozi).

Apsverot Usgena lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai infekcijas recidīvu anamnēzē, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pirms Usgena terapijas uzsākšanas jāizvērtē, vai pacientam nav tuberkulozes infekcija. Usgena nedrīkst ievadīt pacientam ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms Usgena ievadīšanas jāuzsāk latentas tuberkulozes infekcijas ārstēšana. Prettuberkulozes terapija pirms Usgena lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē un kuriem nav iespējams pierādīt adekvātu terapijas kursu. Pacientiem, kuri saņem Usgena, terapijas laikā un pēc tās beigām rūpīgi jākontrolē aktīvas tuberkulozes izpausmes un simptomi.

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

Ļaundabīgi audzēji

Imūnsupresīvie līdzekļi, piemēram, ustekinumabs, var palielināt ļaundabīgu audzēju attīstības risku. Dažiem psoriāzes pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā lietoja ustekinumabu, radās ļaundabīgi ādas un ar ādu nesaistīti audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ļaundabīgo audzēju risks var būt lielāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības gaitā ir ārstēti ar citām bioloģiskām zālēm.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai turpmāku terapiju pacientiem ar ļaundabīgu audzēju, kas radies ustekinumaba lietošanas laikā. Tādēļ, apsverot Usgena lietošanu šādiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Visi pacienti, īpaši tie, kuri vecāki par 60 gadiem, un pacienti, kuriem anamnēzē ir ilgstoša ārstēšana ar imūnsupresantiem vai ārstēšana ar PUVA (psoralēns un A tipa ultravioletais starojums), jākontrolē attiecībā uz ādas vēža attīstību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sistēmiskas un respiratoras paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, dažos gadījumos vairākas dienas pēc ārstēšanas. Ir radusies anafilakse un angioedēma. Ja rodas anafilaktiska vai cita veida nopietna paaugstinātas jutības reakcija, jāuzsāk atbilstoša terapija un jāpārtrauc Usgena ievadīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Respiratoras reakcijas

Ustekinumaba pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par alerģiska alveolīta, eozinofilas pneimonijas un neinfekciozas organizējošas pneimonijas gadījumiem. Klīniskās izpausmes pēc vienas līdz trīs devu ievadīšanas ietvēra klepu, aizdusu un intersticiālus infiltrātus. Nopietni iznākumi ietvēra elpošanas mazspēju un ilgstošu 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 jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulāri notikumi

Pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā ustekinumaba iedarbībai pakļautajiem psoriāzes pacientiem ir novēroti kardiovaskulāri notikumi, tai skaitā miokarda infarkta un cerebrovaskulāru traucējumu, gadījumi. Ustekinumaba terapijas laikā regulāri jāizvērtē kardiovaskulāras slimības riska faktori.

Vakcinācija

Vienlaicīgi ar Usgena nav ieteicams ievadīt dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (piemēram, *Bacillus Calmette and Guérin* (BCG)). Specifiski pētījumi pacientiem, kuriem nesen ievadīta dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīna, nav veikti. Dati par dzīvu vakcīnu sekundāru infekcijas transmisiju pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, nav pieejami. Pirms vakcinēšanas ar dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnu Usgena terapija jāpārtrauc uz vismaz 15 nedēļām pēc pēdējās devas ievadīšanas, un to var atsākt ne ātrāk kā 2 nedēļas pēc vakcinēšanas. Papildu informāciju un norādes par imūnsupresīvo līdzekļu vienlaicīgu lietošanu pēc vakcinēšanas zāļu parakstītāji var skatīt katru konkrēto vakcīnu zāļu aprakstā.

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

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

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

Vienlaicīga imūnsupresīva terapija

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

Imūnterapija

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

Smagas ādas reakcijas

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

Sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgas patoloģijas

Ir ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem ir bijušas sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgas patoloģijas, tai skaitā ādas sarkanā vilkēde un sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms. Ja rodas bojājumi, īpaši saules staru iedarbībai pakļautajās ādas vietās, vai ja tos pavada locītavu sāpes, pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Ja ir apstiprināta sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgas patoloģijas diagnoze, jāpārtrauc ustekinumaba lietošana un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

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

Nātrija saturs

Usgena satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr Usgena tiek atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro kontrolēta satura nātrija diētu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Polisorbāti

Šīs zāles satur 10,4 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi ar Usgena nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdāinim ir nepārprotams klīnisks ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumabs).

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

Ustekinumaba 3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzē ir pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaicīgi biežāk nozīmēto zāļu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicilskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Netika novēroti pierādījumi par mijiedarbību ar šīm vienlaicīgi lietotajām zālēm. Šī analīze aptvēra vismaz 100 pacientus (> 5% pētītās pacientu grupas), kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar šīm zālēm vismaz 90% pētījuma perioda laikā. Vienlaicīga MTX, NPL, 6-merkaptopurīna, azatioprīna un iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu lietošana pacientiem ar psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu, kā arī anti-TNF α līdzekļu lietošana anamnēzē pacientiem ar psoriātisku artrītu vai Krona slimību un bioloģisko zāļu (t.i., anti-TNF α līdzekļu un/vai vedolizumaba) lietošana anamnēzē pacientiem ar čūlaino kolītu neietekmēja ustekinumaba farmakokinētiku.

In vitro pētījuma un 1. fāzes pētījuma rezultāti pētāmām personām ar aktīvu Krona slimību neliecina par nepieciešamību pielāgot devu pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem CYP450 substrātus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc terapijas beigām, jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Prospektīvi apkopotie dati par vidēju skaitu usketinumaba iedarbībai pakļauto grūtniecību, kuru iznākums ir zināms (tajā skaitā 450 grūtniecībām, kuras šo zāļu iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī), neuzrādīja palielinātu nozīmīgu iedzimtu patoloģiju risku jaundzimušajam.

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

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

Ustekinumabs šķērso placentāro barjeru un ir konstatēts tādu zīdaiņu serumā, kuru mātes grūtniecības laikā ir ārstētas ar ustekinumabu. Šīs iedarbības klīniskā ietekme nav zināma, tomēr zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, pēc piedzimšanas var būt lielāks infekcijas attīstības risks.

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

Barošana ar krūti

Ierobežoti publicētās literatūras dati liecina, ka ustekinumabs nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai pēc iekšķīgas lietošanas ustekinumabs uzsūcas sistēmiskajā asinsritē. Tā kā zīdaiņiem ustekinumabs var izraisīt blakusparādības, lēmums, pārtraukt barošanu ar krūti ārstēšanas laikā un līdz 15 nedēļām pēc terapijas beigām vai pārtraukt terapiju ar Usgena, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Usgena terapijas sievietei.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk aprakstītie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem četrpadsmit (14) 2. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6710 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 826 pacienti, kuriem bija čūlainais kolīts). Tas ietver ustekinumaba iedarbību klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos vismaz 6 mēnešus (4577 pacienti) vai vismaz vienu gadu (3648 pacienti). 2194 pacienti ar psoriāzi, Krona slimību vai čūlaino kolītu bija pakļauti zāļu iedarbībai vismaz četrus gadus, un 1148 pacienti ar psoriāzi vai Krona slimību bija pakļauti zāļu iedarbībai vismaz piecus gadus.

2. tabulā saraksta veidā apkopotas psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos pieaugušajiem ziņotās blakusparādības, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņotās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), 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	Sastopamības biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži Retāk	Augšējo elpceļu infekcijas un nazofaringīts, sinusīts Celulīts, zobu infekcijas, jostas roze, dziļo elpceļu infekcijas, vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, vulvovaginālas sēnīšu infekcijas
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk Reti	Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā izsitumi, nātrene) Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilakse, angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk	Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Retāk	Reibonis, galvassāpes Sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Bieži Retāk Reti Ļoti reti	Sāpes mutes dobumā un rīklē Aizlikts deguns Alerģisks alveolīts, eozinofila pneimonija Organizējoša pneimonija*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Retāk Reti Ļoti reti	Nieze Pustuloza psoriāze, ādas eksfoliācija, pinnes Eksfoliatīvs dermatīts, hipersensitīvs vaskulīts Bullozs pemfigoīds, eritematoza ādas sistēmas sarkanā vilkēde
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Ļoti reti	Muguras sāpes, mialģija, artralģija Sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži Retāk	Nespēks, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana un hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija
* Skatīt 4.4. apakšpunktu "Sistēmiskas un respiratoras paaugstinātas jutības reakcijas".		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu, infekcijas vai nopietnas infekcijas rādītāji ustekinumaba terapijas un placebo grupas pacientiem bija līdzīgi. Šo klīnisko pētījumu placebo kontrolētajā periodā ar ustekinumabu ārstētu pacientu grupā infekcijas rādītājs bija 1,36 gadījumi uz novērošanas pacientgadu, bet ar placebo ārstētiem pacientiem – 1,34 gadījumi uz pacientgadu. Nopietnu infekciju sastopamības rādītājs ar ustekinumabu ārstētu pacientu grupā bija 0,03 gadījumi uz novērošanas pacientgadu (30 nopietnas infekcijas 930 novērošanas pacientgados) un ar placebo ārstētiem pacientiem – 0,03 (15 nopietnas infekcijas 434 novērošanas pacientgados) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kas atbilst 15 227 pacientgadu ilgu ustekinumab zāļu iedarbībai 6710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi (1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju rādītājs bija 0,85 gadījums uz novērošanas pacientgadu un nopietnu infekciju rādītājs ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem bija 0,02 gadījumi uz novērošanas pacientgadu (289 nopietnas infekcijas 15 227 novērošanas pacientgados), un nopietnās ziņotās infekcijas bija pneimonija, anāls abscess, celulīts, divertikulīts, gastroenterīts un vīrusu infekcijas.

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

Ļaundabīgi audzēji

Placebo kontrolētos psoriāzes, psoriātiska artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos ļaundabīgu audzēju sastopamība, izņemot nemelanomas ādas vēzi, ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,11 gadījumi 100 novērošanas pacientgados (1 pacientam 929 novērošanas pacientgados), salīdzinājumā ar 0,23 ar placebo ārstēto pacientu grupā (1 pacientam 434 novērošanas pacientgados). Nemelanomas ādas vēža sastopamība ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,43 gadījumi 100 novērošanas pacientgados (4 pacientiem 929 novērošanas pacientgados), salīdzinājumā 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, kas atbilst 15 205 pacientgada ilga ustekinumaba zāļu iedarbībai 6710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi (1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos). Par ļaundabīgiem audzējiem (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 15 205 pacientgadu ilgas novērošanas laikā tika ziņots 76 pacientiem (pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, sastopamības biežums bija 0,50 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šis ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīgs sastopamības biežumam, kas paredzams vispārējā populācijā (standartizētā incidences attiecība = 0,94 [95% ticamības intervāls: 0,73–1,18], pielāgojot atbilstoši vecumam, dzimumam, rasei). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija priekšdziedzera vēzis, melanoma, kolorektālais vēzis un krūts vēzis. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža sastopamības biežums bija 0,46 gadījumi 100 pacientgadu ilgas novērošanas laikā (69 pacientiem 15 165 pacientgadu ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama vispārējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības un ar infūziju saistītas reakcijas

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

Pediātriskā populācija

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

Ustekinumaba lietošanas drošums pētīts divos 3. fāzes pētījumos pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi. Pirmajā pētījumā tika iekļauti 110 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kurus ārstēja līdz pat 60 nedēļas ilgi, bet otrajā pētījumā tika iekļauti 44 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kurus ārstēja līdz pat 56 nedēļas ilgi. Kopumā abos šajos pētījumos ar drošuma datiem par periodu līdz 1 gadam ziņotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekš veiktajos pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

Ustekinumabs ir cilvēka IgG1κ monoklonālā antivielas, kas specifiski piesaistās pie cilvēka citokīnu interleikīnu (IL)-12 un IL-23 kopīgās p40 olbaltumvielas apakšvienības. Ustekinumabs inhibē cilvēka IL-12 un IL-23 bioloģisko aktivitāti, novēršot p40 piesaistīšanos pie IL-12Rβ1 receptora olbaltumvielas, kas ir eksprimēts uz imūnās sistēmas šūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau piesaistījušies pie IL-12Rβ1 šūnas virsmas receptoriem. Tādēļ maz ticams, ka ustekinumabs varētu veicināt komplementa vai antivielu mediētu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala gan aktivētas antigēnus prezentējošas šūnas, piemēram, makrofāgi un dendritiskās šūnas, gan abi citokīni, kas piedalās imūnajās reakcijās. IL-12 stimulē dabiskās galējās šūnas un veicina CD4+ T šūnu diferenciāciju T palīgšūnu 1 (*T helper 1-Th1*) fenotipa virzienā, un IL-23 inducē T palīgšūnu 17 (*T helper 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 un čūlaino kolītu.

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

Pacientiem ar Kroma slimību ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru, tai skaitā C reaktīvās olbaltumvielas (*C-reactive protein* - CRP) un fekālā kalprotektīna, līmeņa pazemināšanos, kas pēc tam saglabājās uzturošajā fāzē. CRP līmenis tika izvērtēts pētījuma pagarinājumā, un uzturošās terapijas fāzē novērotais CRP līmeņa samazinājums kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

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

Imunizācija

Ilgstošā psoriāzes 2. pētījuma (PHOENIX 2) pagarinājuma fāzē pieaugušiem pacientiem, kuri vismaz 3,5 gadus tika ārstēti ar ustekinumabu, antivielu atbildes reakcija uz pneimokoku polisaharīdu un stingumkrampju vakcīnu bija līdzīga tai, kāda novērota kontroles grupā, 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

Kroma slimība

Ustekinumaba drošumu un efektivitāti izvērtēja trijos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji līdz izteikti aktīvu Kroma slimību (Kroma slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI] rādītājs no ≥ 220 līdz ≤ 450). Klīniskās izstrādes programmu veidoja divi 8 nedēļas ilgi intravenozas indukcijas pētījumi (UNITI-1 un UNITI-2), kuriem sekoja 44 nedēļas ilgs subkutānas uzturošās terapijas pētījums ar randomizētu atcelšanu (IM-UNITI), kas aptvēra 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, kuriem bija novērojama klīniska atbildes reakcija (definēta kā CDAI rādītāja samazinājumu par ≥ 100 punktiem), īpatsvars 6. nedēļā. Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bija atļauts vienlaicīgi lietot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un antibiotiskos līdzekļus, un 75% pacienti turpināja saņemt vismaz vienas no šīm zālēm. Abos pētījumos pacientus randomizēja, lai viņi 0. nedēļā vienu reizi intravenozi saņemtu vai nu ieteicamo pielāgotu devu, kas bija apmēram 6 mg/kg (skatīt 1.tabulu 4.2. apakšpunktā), fiksētu 130 mg ustekinumaba devu vai placebo.

Pacientiem UNITI-1 bija neveiksmīga iepriekšēja anti-TNF α terapija vai arī tās nepanesamība. Apmēram 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 standarta terapija, tai skaitā kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošana, 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 tika novērota būtiski lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (3. tabula). Ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā būtiska klīniska atbildes reakcija un remisija tika novērota 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 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 rādītājs < 150; klīniska atbildes reakcija definēta kā CDAI rādītāja samazinājums par vismaz 100 punktiem vai klīniskas remisijas esamība.

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

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija.

** Neveiksmīga standarta terapija.

^a p < 0,001.

^b p < 0,01.

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) izvērtēja 388 pacientus, kuriem 8. nedēļā pēc indukcijas ar ustekinumabu pētījumā UNITI-1 vai UNITI-2 tika 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 skatīt Usgena šķiduma injekcijām (flakonos) un šķiduma injekcijām pilnšīrcē 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. Klīniskās 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:			
kuri bija remisijas fāzē uzturošās terapijas uzsākšanas brīdī	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
kuri tika iesaistīti no pētījuma CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
kuri nebija saņēmuši anti-TNF α terapiju	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
kuri tika iesaistīti no pētījuma CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

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

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

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

‡ Pacienti, kuriem bijusi neveiksmīga standarta terapija, bet ne anti-TNF α terapija.

§ Pacienti, kuri ir refraktāri pret anti-TNF α terapiju vai kuriem ir tās nepanesamība.

^a $p < 0,01$.

^b $p < 0,05$.

^c nomināli būtisks ($p < 0,05$).

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

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

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

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

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

Endoskopija

Endoskopiski gļotādas stāvoklis tika izvērtēts 252 pacientiem ar atbilstošu sākotnēju endoskopiski pierādītu slimības aktivitāti apakšpētījumā. Primārais mērķa kritērijs bija Krona slimības vienkāršotā endoskopiskā slimības smaguma pakāpes rādītāja (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* - SES-CD) izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. SES-CD ir salikts rādītājs, kuru nosaka čūlu esamība/lielums, ar čūlām klātās gļotādas virsmas daļa, citu bojājumu skartās gļotādas virsmas daļa un sašaurinājumu/striktūru esamība/veids 5 līkumainās un resnās zarnas segmentos. 8. nedēļā pēc vienreizējas intravenozas indukcijas devas SES-CD izmaiņas ustekinumaba grupā ($n = 155$, vidējās izmaiņas = -2,8) bija lielākas nekā placebo grupā ($n = 97$, vidējās izmaiņas = -0,7, $p = 0,012$).

Fistulas atbildes reakcija

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti novērtēja pēc Iekaisīgo zarnu slimību anketas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*) un saskaņā ar SF-36 anketām. 8. nedēļā pacientiem, kuri lietoja ustekinumabu, tika novērots statistiski nozīmīgi izteiktāks un klīniski nozīmīgāks IBDQ kopējā rādītāja un SF-36 mentālās komponentes apkopotā rādītāja uzlabojums abos UNITI-1 un UNITI-2 pētījumos, un SF-36 fiziskās komponentes apkopotā rādītāja uzlabojums UNIT-2 pētījumā salīdzinājumā ar placebo. Pētījumā IM-UNITI šie uzlabojumi ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem līdz 44. nedēļai kopumā saglabājās labāk nekā placebo grupā. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabojums pagarinājumā kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

Čūlainais kolīts

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

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

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

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

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

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

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

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

^f Ustekinumaba infūzijas deva, izmantojot 1. tabulā norādīto ķermeņa masai pielāgoto dozēšanas shēmu.

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

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

‡ TNF α antagonists un/vai vedolizumabs.

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b Nomināli ticams ($p < 0,001$)

^c Nomināli ticams ($p < 0,05$)

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

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

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

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

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

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

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

¥ TNFα antagonists un/vai vedolizumabs.

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Nomināli ticams (p < 0,001)

^d Nomināli ticams (p < 0,05)

^e Nav statistiski ticami

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

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

Pacienti ar atbildes reakciju uz ustekinumaba indukcijas terapiju 16. nedēļā

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

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

Pētījuma pagarinājums

Pacienti, kuri līdz 44. nedēļai bija pabeiguši daļību pētījumā UNIFI, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. No 400 pētījuma pagarinājumā iekļautajiem un ar ustekinumabu ik pēc 12 vai 8 nedēļām ārstētajiem pacientiem simptomātiska remisija pacientiem, kuriem bija nesekmīgi lietotas konvencionālās zāles (bet ne bioloģiskas izcelsmes zāles), un pacientiem, kuriem bija nesekmīgi lietotas bioloģiskas izcelsmes zāles, arī TNF antivielas un vedolizumabs, kopumā saglabājās līdz 200. nedēļai. Četrus gadus ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem, kuri balstterapijas 200. nedēļā bija novērtēti pēc pilnās Meijo skalas, attiecīgi 74,2 % (69/93) un 68,3 % (41/60) pacientu bija saglabājušās sadzijušas gļotādas un klīniska remisija.

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

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

Endoskopiskās ainas normalizēšanās

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

Histoloģiska un histoloģiski endoskopiska gļotādas sadzīšana

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

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

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

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

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

Hospitalizācija un ar čūlaino kolītu saistītas operācijas

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

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

Imūngenitāte

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur ustekinumaba vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar Krona slimību un čūlainā kolīta (informāciju par lietošanu bērniem 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 µg/ml pacientiem ar Krona slimību un 127,0 µg/ml pacientiem ar čūlaino kolītu.

Izkliede

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

Biotransformācija

Precīzs ustekinumaba metabolisma ceļš nav zināms.

Eliminācija

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

Devas linearitāte

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

Īpašas pacientu grupas

Farmakokinētikas datu par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav. Gados vecāku vai pediatriko pacientu grupās specifiski pētījumi, ievadot ustekinumabu intravenozi, nav veikti.

Pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu ustekinumaba klirensa atšķirības ietekmēja ķermeņa masa, albumīnu līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, lai gan ķermeņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmē izkļedes tilpumu. Krona slimības gadījumā klirensu ietekmēja arī C reaktīvā olbaltumviela, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti vai citas rases pārstāvji). Šo mainīgo ietekme bija $\pm 20\%$ robežās no attiecīgā FK parametra raksturīgās vai atsauces vērtības, tādējādi šo mainīgo dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz ustekinumaba sadalījumu.

CYP450 enzīmu regulēšana

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, tai skaitā drošuma farmakoloģijas novērtējums, neliecina par īpašu risku (t.i., orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *Cynomolgus* sugas mērķiem netika novērota ne nevēlama ietekme uz tēviņu fertilitātes rādītājiem, ne iedzimtas patoloģijas, ne arī toksiska ietekme uz attīstību. Izmantojot pielīdzināmu antivielu pret IL-12/23, pelēm netika novērota nevēlama ietekme uz mātišu fertilitātes rādītājiem.

Dzīvnieku pētījumos devu līmeņi bija aptuveni 45 reizes lielāki nekā lielākā līdzvērtīgā psoriāzes pacientiem paredzētā ievadāmā deva, un mērķiem tā izraisīja maksimālo līmeni serumā, kas bija vairāk nekā 100 reižu augstāks nekā cilvēkiem novērotais.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dinātrija etilēndiamīntetraacetāta dihidrāts
Histidīns
Histidīna monohidrohlorīds
Metionīns
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 8 stundas, uzglabājot 15–25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles lieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Neatvērtu flakonu drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C vienu reizi ne ilgāk par 7 dienām pēc kārtas, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Ja flakons ir uzglabāts istabas temperatūrā (līdz 30°C), to nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Flakons ir jāizmet, ja tas netiek izlietots 7 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

26 ml šķīduma I klases stikla flakonā (30 ml), kas noslēgts ar pārklātu brombutilgumijas aizbāzni. Usgena ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumu Usgena flakonā nedrīkst sakratīt. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un praktiski nesatur redzamas daļiņas. Šīs zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums sasalis, mainījis krāsu, kļuvis duļķains, vai arī tajā ir redzamas svešas daļiņas.

Atšķaidīšana

Usgena koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai aseptiskos apstākļos jāatšķaida un jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam.

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Usgena flakonu skaitu atbilstoši pacienta ķermeņa masai (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā). Katrs 26 ml Usgena flakons satur 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Usgena flakonus.
2. No 250 ml infūziju maisa paņemiet un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas atbilst pievienojamam Usgena tilpumam (uz katru nepieciešamo Usgena flakonu izlejiet 26 ml nātrija hlorīda šķīduma: uz 2 flakoniem – izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem – izlejiet 78 ml, 4 flakoniem – 104 ml).
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Usgena 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 necaurspīdīgas daļiņas, šķīdums ir mainījies krāsu vai tajā ir svešas daļiņas, nelietojiet to.
5. Atšķaidītais šķīdums jāievada vismaz vienas stundas laikā. Pēc atšķaidīšanas infūzijas jāpabeidz 8 stundu laikā kopš atšķaidīšanas infūzijas maisā.
6. Izmantojiet tikai infūziju aprīkojumus ar infūziju sistēmā integrētu sterilu apirogēnu filtru, kam ir zema spēja saistīt olbaltumvielas (poru izmērs 0,2 mikrometri).
7. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai un neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1987/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām
Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām

Katrs flakons ar 0,5 ml satur 45 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1κ monoklonālā interleikīna (IL)-12/23antiviela, kas iegūta no peļu mielomas šūnu līnijas, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 0,04 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šis šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un praktiski nesatur redzamas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēkļainā psoriāze

Usgena ir indicēts vidēji smagas vai smagas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz cita veida sistēmisku terapiju, tai skaitā ciklosporīnu, metotreksātu (MTX) vai PUVA (psoralēns un A tipa ultravioletais starojums), vai kuriem šāda terapija ir kontrindicēta, vai ir tās nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļainā psoriāze pediatriem pacientiem

Usgena ir indicēts vidēji smagas vai smagas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama slimības kontrole, lietojot cita veida sistēmisku terapiju vai fototerapiju, vai ir šādas terapijas nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts (PsA)

Usgena monoterapijas veidā vai kombinācijā ar MTX ir indicēts 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

Usgena ir indicēts vidēji smagas vai smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai TNF α antagonista terapiju, vai gadījumos, kad šāda terapija ir bijusi nepanesama.

Čūlainais kolīts

Usgena indicēta vidēji līdz stipri aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai bioloģiskas izcelsmes zāļu terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama.

4.2. Devas un lietošanas veids

Usgena ir paredzēts lietošanai tādu ārstu virsvadībā un uzraudzībā, kuriem ir pieredze tādu stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, kuru gadījumā Usgena ir indicēts.

Devas

Perēkļainā psoriāze

Ieteicamā Usgena deva ir 45 mg sākuma deva 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 nepieciešamība pārtraukt terapiju.

Pacienti ar ķermeņa masu > 100 kg

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > 100 kg, subkutāni ievada 90 mg sākuma devu, 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 Usgena deva ir 45 mg sākuma deva subkutāni, kam pēc 4 nedēļām un turpmāk ik pēc 12 nedēļām seko 45 mg deva. Alternatīvi, pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg, var ievadīt 90 mg devas.

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadu vecuma)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Usgena lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

Pediatriskā populācija

Usgena drošums un efektivitāte psoriāzes ārstēšanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem vai psoriātiskā artrīta ārstēšanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Perēklainā psoriāze pediatriem pacientiem

Ieteicamā Usgena deva atkarībā no ķermeņa masas ir sniegta tālāk (1.un 2. tabula). Uzpurvo jāievada 0. un 4. nedēļā un turpmāk ik pēc 12 nedēļām.

1. tabula. Ieteicamā Usgena deva pediatriem pacientiem

Ķermeņa masa brīdī, kad jāievada deva	Ieteicamā deva
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 kg līdz ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Lai aprēķinātu injekcijas tilpumu (ml) pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, izmantojiet šādu formulu: ķermeņa masa (kg) x 0,0083 (ml/kg) vai skatiet 2. tabulu. Aprēķinātais tilpums jānoapaļo līdz tuvākajam 0,01 ml un jāievada ar graduētu 1 ml šļirci. Pediatriem pacientiem, kuriem jāsaņem mazāk nekā pilna 45 mg deva, pieejams flakons ar 45 mg devu.

2. tabula. Usgena injekciju tilpumi pediatriem psoriāzes pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg

Ķermeņa masa brīdī, kad jāievada deva (kg)	Devu (mg)	Injekcijas tilpums (mL)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36

<i>Kĕrmeņa masa brīdī, kad jāievada deva (kg)</i>	Deva (mg)	Injekcijas tilpums (mL)
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Pacienti, kuriem līdz 28. terapijas nedēļai nav radusies atbildes reakcija uz ārstēšanu, jāapsver nepieciešamība pārtraukt terapiju.

Krona slimība un čūlainais kolīts

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

Pirmā subkutānā 90 mg Usgena ievadīšana jāveic 8. nedēļā pēc intravenozās devas ievadīšanas. Pēc tam dozēšana ir ieteicama ik pēc 12 nedēļām.

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

Pacienti, kuriem zūd atbildes reakcija, ievadot devu ik pēc 12 nedēļām, var būt lietderīgi ievadot devu biežāk, t.i., ik pēc 8 nedēļām (skatīt 5.1. un 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 pacientiem 16 nedēļas pēc intravenozās indukcijas devas ievadīšanas vai 16 nedēļas pēc pāriešanas uz 8 nedēļu balstdevu nav novērojams ieguvums no terapijas, jāapsver nepieciešamība pārtraukt terapiju.

Usgena terapijas laikā var turpināt lietot imūnmodulatorus un/vai kortikosteroīdus. Pacienti, kuriem novērojama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar Usgena, kortikosteroīdu lietošanu var samazināt vai pārtraukt to lietošanu saskaņā ar aprūpes standartu.

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru vai aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Usgena 45 mg flakoni vai 45 mg un 90 mg pilnšļirces ir paredzētas ievadīšanai tikai zemādas injekcijas veidā. Ja tas iespējams, jāizvairās injicēt ādas apvidos, ko skārusi psoriāze.

Pēc atbilstošas apmācības par subkutānas injicēšanas metodi pacients vai aprūpētājs var injicēt Usgena, ja ārsts ir noteicis, ka tas ir piemēroti. Tomēr ārstam jānodrošina pienācīga pacientu novērošana. Pacients vai aprūpētājs jāapmāca, ka jāievada nozīmētais Usgena daudzums atbilstoši informācijai, kas sniegta zāļu lietošanas instrukcijā. Detalizēti norādījumi par ievadīšanu sniegti lietošanas instrukcijā.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku vai reaktivizēt slēptas infekcijas. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā psoriāzes pacientiem, kuriem ievadīts ustekinumabs, radās nopietnas baktēriju, sēnīšu un vīrusu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir ziņots oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā tuberkulozes reaktivāciju, citām oportūnistiskām bakteriālām infekcijām (tai skaitā netipiskām mikobaktēriju infekcijām, listēriju izraisītu meningītu, legionellu izraisītu pneimoniju un nokardiozi), oportūnistiskām sēnīšu infekcijām, oportūnistiskām vīrusu infekcijām (tai skaitā 2. tipa *herpes simplex* izraisītu encefalītu) un parazītu izraisītām infekcijām (tai skaitā acu toksoplazmozi).

Apsverot Usgena lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai infekcijas recidīvu anamnēzē, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pirms Usgena terapijas uzsākšanas jāizvērtē, vai pacientam nav tuberkulozes infekcija. Usgena nedrīkst ievadīt pacientam ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms Usgena ievadīšanas jāuzsāk latentas tuberkulozes infekcijas ārstēšana. Prettuberkulozes terapija pirms Usgena lietošanas uzsākšanas jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē un kuriem nav iespējams pierādīt adekvātu terapijas kursu. Pacientiem, kuri saņem Usgena, terapijas laikā un pēc tās beigām rūpīgi jākontrolē aktīvas tuberkulozes izpausmes un simptomi.

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

Ļaundabīgi audzēji

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

Nav veikti pētījumi pacientiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai turpmāku terapiju pacientiem ar ļaundabīgu audzēju, kas radies ustekinumaba lietošanas laikā. Tādēļ, apsverot Usgena lietošanu šādiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Visi pacienti, īpaši tie, kuri vecāki par 60 gadiem, un pacienti, kuriem anamnēzē ir ilgstoša ārstēšana ar imūnsupresantiem vai ārstēšana ar PUVA (psoralēns un A tipa ultravioletais starojums), jākontrolē attiecībā uz ādas vēža attīstību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sistēmiskas un respiratoras paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, dažos gadījumos vairākas dienas pēc ārstēšanas. Ir radusies anafilakse un angioedēma. Ja rodas anafilaktiska vai cita veida nopietna paaugstinātas jutības reakcija, jāuzsāk atbilstoša terapija un jāpārtrauc Usgena ievadīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Respiratoras reakcijas

Ustekinumaba pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par alerģiska alveolīta, eozinofilas pneimonijas un neinfekciozas organizējošas pneimonijas gadījumiem. Klīniskās izpausmes pēc vienas līdz trīs devu ievadīšanas ietvēra klepu, aizdusu un intersticiālus infiltrātus. Nopietni iznākumi ietvēra elpošanas mazspēju un ilgstošu 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 jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulāri notikumi

Pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā ustekinumaba iedarbībai pakļautajiem psoriāzes pacientiem ir novēroti kardiovaskulāri notikumi, tai skaitā miokarda infarkta un cerebrovaskulāru traucējumu, gadījumi. Ustekinumaba terapijas laikā regulāri jāizvērtē kardiovaskulāras slimības riska faktori.

Vakcinācija

Vienlaicīgi ar Usgena nav ieteicams ievadīt dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (piemēram, *Bacillus Calmette and Guérin* (BCG)). Specifiski pētījumi pacientiem, kuriem nesen ievadīta dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīna, nav veikti. Dati par dzīvu vakcīnu sekundāru infekcijas transmisiju pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, nav pieejami. Pirms vakcinēšanas ar dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnu Usgena terapija jāpārtrauc uz vismaz 15 nedēļām pēc pēdējās devas ievadīšanas, un to var atsākt ne ātrāk kā 2 nedēļas pēc vakcinēšanas. Papildu informāciju un norādes par imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu pēc vakcinēšanas zāļu nozīmētāji var skatīt katru konkrēto vakcīnu zāļu aprakstā.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama divpadsmit mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Ja

konkrētajam zīdainim ir nepārprotams klīniskais ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

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

Ilgstoša ārstēšana ar Usgena nenomāc humorālu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vai stingumkrampju vakcīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga imūnsupresīva terapija

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

Imūnterapija

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

Smagas ādas reakcijas

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

Sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgas patoloģijas

Ir ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem ir bijušas sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgas patoloģijas, tai skaitā eritematoza ādas sistēmas sarkanā vilkēde un sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms. Ja rodas bojājumi, īpaši saules staru iedarbībai pakļautās ādas vietās, vai ja tos pavada locītavu sāpes, pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Ja ir apstiprināta sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgas patoloģijas diagnoze, jāpārtrauc ustekinumaba lietošana un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

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

Polisorbāti

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,04 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi ar Usgena nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdāinim ir nepārprotams klīniskais ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumabs).

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

Ustekinumaba 3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzē ir pētīta pacientiem ar psoriāzi vienlaicīgi biežāk nozīmēto zāļu (tai skaitā paracetamola, ibuprofēna, acetilsalicilskābes, metformīna, atorvastatīna, levotiroksīna) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Netika novēroti pierādījumi par mijiedarbību ar šīm vienlaicīgi lietotajām zālēm. Šī analīze aptvēra vismaz 100 pacientus (> 5% pētītās pacientu grupas), kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar šīm zālēm vismaz 90% pētījuma perioda laika. Vienlaicīga MTX, NPL, 6-merkaptopurīna, azatioprīna un iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu lietošana pacientiem ar psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu, kā arī anti-TNF α līdzekļu lietošana anamnēzē pacientiem ar psoriātisku artrītu vai Krona slimību un bioloģiskas izcelsmes zāļu (t.i., anti-TNF α līdzekļu un/vai vedolizumaba) lietošana anamnēzē pacientiem ar čūlaino kolītu neietekmēja ustekinumaba farmakokinētiku.

In vitro pētījuma un 1. fāzes pētījuma rezultāti pētāmām personām ar aktīvu Krona slimību neliecina par nepieciešamību pielāgot devu pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem CYP450 substrātus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc terapijas beigām, jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Prospektīvi apkopotie dati par vidēju skaitu usketinumaba iedarbībai pakļauto grūtniecību, kuru iznākums ir zināms (tajā skaitā 450 grūtniecībām, kuras šo zāļu iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī), neuzrādīja palielinātu nozīmīgu iedzimtu patoloģiju risku jaundzimušajam.

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

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

Ustekinumabs šķērso placentāro barjeru un ir konstatēts tādu zīdaiņu serumā, kuru mātes grūtniecības laikā ir ārstētas ar ustekinumabu. Šīs iedarbības klīniskā ietekme nav zināma, tomēr zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, pēc piedzimšanas var būt lielāks infekcijas attīstības risks.

Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama divpadsmit mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdaiņim ir nepārprotams 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 sistēmiskajā asinsritē. Tā kā zīdaiņiem ustekinumabs var izraisīt blakusparādības, lēmums, pārtraukt barošanu ar krūti ārstēšanas laikā un līdz 15 nedēļām pēc terapijas beigām vai pārtraukt terapiju ar Usgena, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Usgena terapijas sievietei.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk aprakstītie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem, 14 kontrolētos 2. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6710 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 826 pacienti, kuriem bija čūlainais kolīts). Šo klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos pacienti saņēma ustekinumabu vismaz 6 mēnešus (4577 pacienti) vai vismaz vienu gadu (3648 pacienti). 2194 pacienti ar psoriāzi, Krona slimību vai čūlaino kolītu bija pakļauti zāļu iedarbībai vismaz četrus gadus, un 1148 pacienti ar psoriāzi vai Krona slimību bija pakļauti zāļu iedarbībai vismaz piecus gadus.

3. tabulā saraksta veidā apkopotas psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos pieaugušajiem ziņotās blakusparādības, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņotās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži

($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums:	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži: Retāk:	Augšējo elpceļu infekcijas un nazofaringīts, sinusīts Celulīts, zobu infekcijas, jostas roze, dziļo elpceļu infekcijas un vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, vulvovaginālas sēnīšu infekcijas
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: Reti:	Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā izsitumi un nātrene) Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilakse un angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk:	Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: Retāk:	Reibonis, galvassāpes Sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: Retāk: Reti: Ļoti reti:	Sāpes rīkles galā un balsenē Aizlikts deguns Alerģisks alveolīts, eozinofila pneimonija Organizējoša pneimonija*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži:	Caureja, slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: Retāk: Reti: Ļoti reti:	Nieze Pustuloza psoriāze, ādas eksfoliācija, pinnes Eksfoliatīvs dermatīts, hipersensitīvs vaskulīts Bullozs pemfigoīds, eritematoza ādas sistēmas sarkanā vilkēde
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: Ļoti reti:	Muguras sāpes, mialģija, artralģija Sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži: Retāk:	Nespēks, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana un hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija
* Skatīt 4.4. apakšpunktu "Sistēmiskas un respiratoras paaugstinātas jutības reakcijas".		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu, infekcijas vai nopietnas infekcijas rādītāji ustekinumaba terapijas un placebo grupas pacientiem bija līdzīgi. Šo klīnisko pētījumu ar placebo kontrolētā posmā ar ustekinumabu ārstētu pacientu grupā infekcijas rādītājs bija 1,36 gadījumi uz novērošanas pacientgadu, bet ar placebo

ārstētiem pacientiem – 1,34 gadījumi uz pacientgadu. Nopietnu infekciju sastopamības rādītājs ar ustekinumabu ārstētu pacientu grupā bija 0,03 gadījumi uz novērošanas pacientgadu (30 nopietnas infekcijas 930 novērošanas pacientgados) un ar placebo ārstētiem pacientiem – 0,03 (15 nopietnas infekcijas 434 novērošanas pacientgados) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kas atspoguļo 15 227 pacientgadu ilgu zāļu iedarbību 6710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi (1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju rādītājs bija 0,85 gadījums uz novērošanas un nopietnu infekciju rādītājs ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem bija 0,02 gadījumi uz novērošanas pacientgadu (289 nopietnas infekcijas 15 227 novērošanas pacientgados), un nopietnās ziņotās infekcijas bija pneimonija, anāls abscess, celulīts, divertikulīts, gastroenterīts un vīrusu infekcijas.

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

Ļaundabīgi audzēji

Placebo kontrolētos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos ļaundabīgu audzēju sastopamība, izņemot nemelanomas ādas vēzi, ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,11 gadījumi uz 100 novērošanas pacientgadiem (1 pacientam 929 novērošanas pacientgados), salīdzinājumā 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), salīdzinājumā 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, kas atspoguļo 15 205 pacientgada ilgu zāļu iedarbību 6710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi (1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos). Par ļaundabīgiem audzējiem (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 15 205 pacientgadu ilgas novērošanas laikā tika ziņots 76 pacientiem (pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, sastopamības biežums bija 0,50 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Šis ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīgs sastopamības biežumam, kas paredzams kopējā populācijā (standartizētais sastopamības biežuma koeficients = 0,94 [95% ticamības intervāls: 0,73–1,18], Pielāgojot atbilstoši vecumam, dzimumam, rasei). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija priekšdziedzera vēzis, melanoma, kolorektālais vēzis un krūts vēzis. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža sastopamības biežums bija 0,46 gadījumi 100 pacientgadu ilgas novērošanas laikā (69 pacientiem 15 205 pacientgadu ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama kopējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ustekinumaba psoriāzes un psoriātiskā artrīta pētījumu kontrolētajos periodos par izsitumiem un nātreni ziņots < 1% pacientu (par katru no šīm reakcijām) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

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

Ustekinumaba lietošanas drošums pētīts divos 3. fāzes pētījumos pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi. Pirmajā pētījumā tika iekļauti 110 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kurus ārstēja līdz pat 60 nedēļas ilgi, bet otrajā pētījumā tika iekļauti 44 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kurus ārstēja līdz pat 56 nedēļas ilgi. Kopumā abos šajos pētījumos ar drošuma datiem par periodu līdz 1 gadam ziņotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekš veiktajos pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1κ monoklonālā antivielas, kas specifiski piesaistās pie cilvēka citokīnu interleikīnu (IL)-12 un IL-23 kopīgās p40 olbaltumvielas apakšvienības. Ustekinumabs inhibē cilvēka IL-12 un IL-23 bioloģisko aktivitāti, novēršot p40 piesaistīšanos pie IL-12Rβ1 receptora olbaltumvielas, kas ir eksprimēts uz imūnās sistēmas šūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau piesaistījušies pie IL-12Rβ1 šūnas virsmas receptoriem. Tādēļ maz ticams, ka ustekinumabs varētu veicināt kofaktoru vai antivielu mediētu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala gan aktivētas šūnas, kas satur antivielas, piemēram, makrofāgi un dendrīta šūnas, gan arī citokīni, kas piedalās imūnajās reakcijās. IL-12 stimulē dabiskās galējās šūnas un veicina CD4⁺ T šūnu diferenciāciju T palīgšūnu 1 (*T helper 1*-Th1) fenotipa virzienā, un IL-23 inducē T palīgšūnu 17 (*T helper 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 un čūlaino kolītu.

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

Pacientiem ar Krona slimību ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru, tai skaitā C reaktīvās olbaltumvielas (*C-reactive protein* - CRP) un fekālā kalprotektīna, līmeņa pazemināšanos, kas pēc tam saglabājās uzturošajā fāzē. CRP līmenis tika izvērtēts pētījuma pagarinājumā, un uzturošās terapijas fāzē novērotais CRP līmeņa samazinājums kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

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

Imunizācija

Ilgstošā psoriāzes 2. pētījuma (PHOENIX 2) pagarinājuma fāzē pieaugušiem pacientiem, kuri vismaz 3,5 gadus tika ārstēti ar ustekinumabu, antivielu atbildes reakcija uz pneimokoku polisaharīdu un stingumkrampju vakcīnu bija līdzīga tai, kāda novērota kontroles grupā, 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

Perēkļainā psoriāze (pieaugušajiem)

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

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

2. psoriāzes pētījumā (PHOENIX 2) tika izvērtēti 1230 pacienti. 61% šo pacientu nebija atbildes reakcijas uz cita veida sistēmisku terapiju, tās 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, kuri tika randomizēti placebo saņemšanai 0. un 4. nedēļā, mainīja terapijas grupu un 12. un 16. nedēļā saņēma ustekinumabu (45 mg vai 90 mg). Visus pacientus novēroja līdz pat 52 nedēļas ilgi pēc pirmās pētāmā līdzekļa ievadīšanas reizes.

3. psoriāzes pētījumā (ACCEPT) tika izvērtēti 903 pacienti ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi un 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 kopumā 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 (*Dermatology life quality index* - DLQI) mediāna bija robežās no 10 līdz 12. Aptuveni vienai trešdaļai (1. psoriāzes pētījums) un vienai ceturtdaļai (2. psoriāzes pētījums) pētījuma dalībnieku bija psoriātisks artrīts (PsA). Līdzīga slimības smaguma pakāpe tika novērota 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 4. un 5. tabulu).

4. 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)	
	PBO	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 45 mg vai 90 mg ustekinumaba grupā, salīdzinājumā ar placebo (PBO).

^b ĀVV = Ārsta vispārējā vērtējumā.

5. 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 “slimība izzudusi” vai “minimāla” N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Pacientu skaits ar ķermeņa masu ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu > 100 kg	96	58	103
PASI 75 atbildes reakcija N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

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

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

1. psoriāzes pētījumā PASI 75 saglabāšanās bija nozīmīgāki pārāka nepārtrauktas terapijas grupā, salīdzinājumā ar terapijas pārtraukšanu ($p < 0,001$). Līdzīgi rezultāti tika novēroti ar katru ustekinumaba devu. Pēc 1 gada (52. nedēļā) 89% pacientu, kuri atkārtoti tika randomizēti balstterapijas grupā, bija PASI 75 atbildes reakcija, salīdzinājumā ar 63% pacientu, kuri atkārtoti tika randomizēti placebo grupā (terapijas pārtraukšana) ($p < 0,001$). Pēc 18 mēnešiem (76. nedēļā) 84% pacientu, kuri atkārtoti tika randomizēti balstterapijas grupā, bija PASI 75 atbildes reakcija, salīdzinājumā ar 19% pacientu, kuri atkārtoti tika randomizēti placebo grupā (terapijas pārtraukšana). Pēc 3 gadiem (148. nedēļā) 82% pacientu, kuri atkārtoti tika randomizēti balstterapijas grupā, bija PASI 75 atbildes reakcija. Pēc 5 gadiem (244. nedēļā) 80% pacientu, kuri tika atkārtoti randomizēti balstterapijai, bija PASI 75 atbildes reakcija.

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

1. psoriāzes pētījuma 2. nedēļā un 12. nedēļā krietni lielāka DLQI uzlabošanās, salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, tika panākta visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinājumā 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, salīdzinājumā ar placebo, bija arī nozīmīga nagu psoriāzes (Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indekss), SF-36 fiziskās un mentālās dimensijas kopējā novērtējuma punktu skaita un novērtējuma pēc Niezes vizuālo analoģu skalas (NVAS) uzlabošanās. 2. psoriāzes pētījumā visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinājumā ar placebo, nozīmīgi uzlabojās arī vērtējums pēc Slimnīcas trauksmes un depresijas skalas (*Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS) un Darba ierobežojumu anketas (*Work Limitations Questionnaire* - WLQ).

Psoriātisks artrīts (PsA) (pieaugušajiem)

Ir pierādīts, ka ustekinumabs pieaugušiem pacientiem ar aktīvu PsA samazina tā pazīmes un simptomus, uzlabo fiziskās funkcijas un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, kā arī palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanu.

Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēta 927 pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 5 pietūkušas locītavas un ≥ 5 jutīgas locītavas), neskatoties uz nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) vai slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu (*Disease modifying antirheumatic* - DMARD) lietošanu, kuri piedalījās divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Pacientiem, kuri piedalījās šajos pētījumos, PsA diagnoze bija noteikta pirms vismaz 6 mēnešiem. Tika iekļauti katrs PsA tipa pacienti, tai skaitā pacienti ar poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliem (39%), spondilītu ar perifēru artrītu (28%), asimetrisku perifēru artrītu (21%), distālu falangu bojājumiem (12%) un ar *arthritis mutilans* (0,5%). Abu pētījumu sākumā attiecīgi vairāk nekā 70% un 40% pacientu bija entezijs un daktilīts. Pacienti tika randomizēti, lai 0. un 4. nedēļā subkutāni saņemtu 45 mg 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. PsA pētījumā (PSUMMIT I) un 2. PsA pētījumā (PSUMMIT II) attiecīgi 80% un 86% pacientu jau iepriekš bija ārstēti ar DMARD. 1. pētījumā iepriekšēja ārstēšana ar audzēja nekrozes faktora (*Tumour necrosis factor* - TNF)- α antivielām nebija atļauta. 2. pētījumā vairums pacientu (58%, $n = 180$) jau iepriekš bija ārstēti ar vienu vai vairākām ATNF antivielu(-ām), un 70% šo pacientu ārstēšana ar ATNF antivielām kādreiz bija pārtraukta efektivitātes trūkuma vai nepanesamības dēļ.

Pazīmes un simptomi

Salīdzinājumā ar placebo lietošanu ārstēšana ar ustekinumabu būtiski samazināja slimības aktivitātes rādītājus 24. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 24. nedēļā sasniedza Amerikas Reimatoloģijas koledžas (*American College of Rheumatology* - ACR) definēto atbildes reakciju "20". Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti tālāk 6. tabulā.

6. tabula. Pacientu skaits, kuri psoriātiskā artrīta 1. PsA pētījumā (PSUMMIT I) un 2. PsA pētījumā (PSUMMIT II) līdz 24. nedēļai sasniedza klīnisku atbildes reakciju

	1. psoriātiskā artrīta pētījums			2. psoriātiskā artrīta pētījums		
	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%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Pacientu skaits ar $\geq 3\%$ KVL ^d	146	145	149	80	80	81
PASI 75 atbildes reakcija, (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	4 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 atbildes reakcija, (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Apvienotā PASI 75 un ACR 20 atbildes reakcija, (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Pacientu skaits ar ķermeņa masu ≤ 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 ar $\geq 3\%$ 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 ar ķermeņa masu > 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 ar $\geq 3\%$ 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 $p = \text{NN}$ (nav noteikts).

^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, kuri bija saņēmuši attiecīgi 45 mg un 90 mg devas. PsA 2. pētījumā ACR 20 atbildes reakciju līdz 52. nedēļai sasniedza 47% un 48% pacientu, kuri bija saņēmuši attiecīgi 45 mg un 90 mg devas.

Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza pēc modificētajiem PsA atbildes reakcijas kritērijiem (*PsA response criteria* - PsARC) definēto atbildes reakciju, ustekinumaba grupā 24. nedēļā arī bija būtiski 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 (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* - BASDAI) iegūto novērtējuma punktu uzlabošanās par 50% un 70% (salīdzinājumā ar placebo).

Ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupās novērotā atbildes reakcija bija līdzīga tai, kāda novērota gan vienlaicīgi MTX saņēmušajiem, gan nesaņēmušajiem pacientiem, un tā saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. Ustekinumabu saņēmušie pacienti, kuri iepriekš bija ārstēti ar ATNF antivielām, līdz 24. nedēļai bija sasnieguši izteiktāku atbildes reakciju nekā placebo saņēmušie pacienti

(ACR 20 atbildes reakcija 24. nedēļā, lietojot 45 un 90 mg devas, bija attiecīgi 37% un 34%, bet lietojot placebo-15%; $p < 0,05$), un atbildes reakcija saglabājās līdz 52. nedēļai.

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

Rentgenoloģiski noteiktā atbildes reakcija

Gan plaukstu, gan pēdu struktūras bojājumi tika izteikti kā izmaiņas kopējā van der Heides-Šarpa jeb vdH-Š skalā, to modificējot atbilstoši PsA un pievienojot roku pirkstu distālo starpfalangu locītavu raksturojošos parametrus, salīdzinot ar sākotnējiem rezultātiem. Iepriekš definētā integrētā analīzē tika apkopoti dati par 927 pētāmām personām, kuras piedalījās gan 1., gan 2. PsA pētījumā. Salīdzinājumā ar placebo ustekinumabs statistiski nozīmīgi palēnināja struktūru bojājumu progresēšanu, ko noteica kā kopējā modificētā vdH-Š skalas sākuma rādītāja pārmaiņas līdz 24. nedēļai (placebo grupā vidējais $\pm$ SN rādītājs bija $0,97 \pm 3,85$, salīdzinājumā ar $0,40 \pm 2,11$ un $0,39 \pm 2,40$ attiecīgi 45 mg ($p < 0,05$) un 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba devu grupā). Šī iedarbība tika novērota 1. PsA pētījumā. Tiek uzskatīts, ka šī iedarbība nav atkarīga no vienlaicīgas MTX lietošanas un tā saglabājās līdz 52. (integrētā analīze) un 100. nedēļai (1. PsA pētījums).

Fiziskās funkcijas un ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte

Saskaņā ar vērtējumu pēc Invaliditātes indeksa un Veselības stāvokļa vērtēšanas anketas (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* - HAQ-DI), ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem 24. nedēļā ievērojami uzlabojās fiziskās funkcijas. Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīniski nozīmīgu stāvokļa uzlabošanos $\geq 0,3$ novērtējuma punktiem pēc HAQ-DI skalas (salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) ustekinumaba grupās arī bija būtiski lielāks nekā placebo grupā. Pēc HAQ-DI skalas iegūtā rezultāta uzlabojums no sākuma stāvokļa 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. 2. PsA pētījuma 24. nedēļā ustekinumaba grupās salīdzinājumā ar placebo grupu tika novērota būtiska stāvokļa uzlabošanās, vērtējot pēc Hroniskas slimības ārstēšanas un nespēka (*Functional assessment of chronic illness therapy-Fatigue* - FACIT-F) skalas. Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīniski nozīmīgu nespēka mazināšanos (4 novērtējuma punkti pēc FACIT-F), ustekinumaba grupās arī bija būtiski lielāks nekā placebo grupā. Iegūtie uzlabojumi pēc FACIT skalas saglabājās līdz 52. nedēļai.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur ustekinumaba vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar juvenilu idopātisku artrītu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Perēkļainā psoriāze pediatriskiem pacientiem

Ir pierādīts, ka ustekinumabs pediatriskiem pacientiem no 6 gadu vecuma ar perēkļaino psoriāzi mazina pazīmes un simptomus un uzlabo ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pusaudžu vecuma pacienti (vecumā no 12-17 gadiem)

Ustekinumaba efektivitāte tika pētīta 110 pediatriskiem pacientiem 12–17 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi daudzcentru, 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (CADMUS). Pacienti tika randomizēti grupās, lai saņemtu vai nu placebo ($n = 37$), vai ieteikto ustekinumaba devu (skatīt 4.2. apakšpunktu; $n = 36$), vai pusi no ieteicamās ustekinumaba devas ($n = 37$) subkutānas injekcijas veidā 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 , $\bar{A}VV \geq 3$ un vismaz 10% $\bar{K}VL$ bojājuma, kuri bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Aptuveni 60% pacientu iepriekš bija veikta standarta sistēmiskā terapija vai fototerapija. Apmēram 11% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģiskas izcelsmes zāles.

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza $\bar{A}VV$ 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 sākuma stāvokli, kopējā Pediatrikās dzīves kvalitātes aptaujas (*Paediatric Quality of Life Inventory* - PedsQL) skalas punktu skaita pārmaiņa, salīdzinot ar sākuma stāvokli, 12. nedēļā. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajām pētāmajām personām novēroja nozīmīgi lielāku psoriāzes stāvokļa un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem (7. tabula).

Visiem pacientiem efektivitāti uzraudzīja līdz 52 nedēļām no pirmās pētāmo zāļu lietošanas reizes. Pacientu īpatsvars ar $\bar{A}VV$ punktu skaitu "slimība izzudusi" (0) vai "minimāla" (1) un īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75, uzrādīja ar ustekinumabu ārstētās un placebo saņēmušās grupas atšķirības pirmajā vizītē pēc sākotnējās vizītes, kas bija 4. nedēļā, sasniedzot maksimumu līdz 12. nedēļai. $\bar{A}VV$, PASI, CDLQI un PedsQL uzlabošanās saglabājās līdz 52. nedēļai (7. tabula).

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

Psoriāzes pētījums pediatrikiem pacientiem (CADMUS) (12-17 gadu vecums)			
	12. nedēļa		52. nedēļa
	Placebo	Ieteicamā ustekinumaba deva	Ieteicamā ustekinumaba deva
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizēto pacientu skaits	37	36	35
$\bar{A}VV$			
$\bar{A}VV$ "slimība izzudusi" (0) vai "minimāla" (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
$\bar{A}VV$ "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			
Pārmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, vidējā (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 pediatrikajā populācijā novērtētu ādas slimības ietekmi uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti. CDLQI 0 vai 1 rādītājs liecina, ka ietekmes uz bērna dzīves kvalitāti nav.

^c $p = 0,002$.

^d PedsQL: PedsQL kopējā skala ir vispārējs ar veselību saistītās dzīves kvalitātes mērīšanas instruments, kas izstrādāts lietošanai bērnu un pusaudžu populācijās. Placebo grupai 12. nedēļā, N = 36.

^e $p = 0,028$.

Ar placebo kontrolētā periodā līdz 12. nedēļai primārā mērķa kritērija ziņā gan ieteicamās devas, gan puses no ieteicamās devas grupas kopumā bija salīdzināmas (attiecīgi 69,4% un 67,6%), lai gan bija pierādījumi par atbildes reakciju uz augstāka līmeņa devu efektivitātes kritērijiem (piemēram, $\bar{A}VV$ "slimība izzudusi" (0), PASI 90). Pēc 12. nedēļas efektivitāte kopumā bija labāka un saglabājās ilgāk ieteicamās devas grupā, salīdzinājumā ar grupu, kura 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 raksturojums bija salīdzināms.

Bērni (vecumā no 6-11 gadiem)

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

Pētījumam piemēroti bija pacienti ar PASI ≥ 12 , $\Delta VV \geq 3$ un vismaz 10% KVL bojājuma, kuri bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Aptuveni 43% pacientu iepriekš bija veikta standarta sistēmiskā terapija vai fototerapija. Apmēram 5% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģiskas izcelsmes zāles.

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza ΔVV 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 sākuma stāvokli. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajām pētāmajām personām novēroja nozīmīgi lielāku psoriāzes stāvokļa un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos (8. tabula).

Visiem pacientiem efektivitāti uzraudzīja līdz 52 nedēļām no pirmās pētāmo zāļu lietošanas reizes. 12. nedēļā pacientu, kuriem ΔVV punktu skaits bija “slimība izzudusi” (0) vai “minimāla” (1), īpatsvars bija 77,3%. Efektivitāte (definēta kā ΔVV 0 vai 1) tika novērota jau pirmajā vizītē pēc sākotnējās vizītes, tas ir 4. nedēļā, un pacientu, kuri sasniedza ΔVV vērtējumu 0 vai 1, īpatsvars palielinājās līdz 16 nedēļai, bet pēc tam saglabājās relatīvi stabils līdz 52. nedēļai. ΔVV , PASI un CDLQI uzlabošanās saglabājās līdz 52. nedēļai (8. tabula).

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

Psoriāzes pētījums pediatriem pacientiem (CADMUS Jr.) (vecumā no 6-11 gadiem)		
	12. nedēļa	52. nedēļa
	Ieteicamā ustekinumaba deva	Ieteicamā ustekinumaba deva
	N (%)	N (%)
Iekļautie pacienti	44	41
ΔVV		
ΔVV “slimība izzudusi” (0) vai “minimāla” (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
ΔVV “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 sākuma stāvokļa CDLQI > 1	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 vai 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

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

Krona slimība

Ustekinumaba drošumu un efektivitāti izvērtēja trijos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji līdz izteikti aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index* - CDAI] rādītājs no ≥ 220 līdz ≤ 450). Klīniskās izstrādes programmu veidoja divi 8 nedēļas ilgi intravenozas indukcijas pētījumi (UNITI-1 un UNITI-2), kuriem sekoja 44 nedēļas ilgs subkutānas uzturošās terapijas pētījums ar randomizētu atcelšanu (IM-UNITI), kas aptvēra 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, kuriem bija novērojama klīniska atbildes reakcija (definēta kā CDAI rādītāja samazinājums par ≥ 100 punktiem), īpatsvars 6. nedēļā. Efektivitāti raksturojošos datus abos pētījumos apkopoja un analizēja līdz 8. nedēļai. Bija atļauts vienlaicīgi lietot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, imūnmodulatorus, aminosalicilātus un antibiotiskos līdzekļus, un 75% pacienti turpināja saņemt vismaz vienas no šīm zālēm. Abos pētījumos pacientus randomizēja, lai viņi 0. nedēļā vienu reizi intravenozi saņemtu vai nu ieteicamo pielāgotu devu, kas bija apmēram 6 mg/kg (skatīt Usgena 130 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu), fiksētu 130 mg ustekinumaba devu vai placebo.

Pacientiem UNITI-1 bija neveiksmīga iepriekšēja anti-TNF α terapija vai arī tās nepanesamība. Apmēram 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 standarta terapija, tai skaitā kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošana, 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 tika novērota būtiski lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (9. tabula). Ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā būtiska klīniska atbildes reakcija un remisija tika novērota 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.

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

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

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija.

** Neveiksmīga standarta terapija.

^a $p < 0,001$.

^b $p < 0,01$.

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) izvērtēja 388 pacientus, kuriem 8. nedēļā pēc indukcijas ar ustekinumabu pētījumā UNITI-1 vai UNITI-2 tika 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 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 10. tabulu).

10. tabula. *Klīniskas atbildes reakcijas un remisijas saglabāšanās pētījumā IM-UNITI (44. nedēļā; 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:			
kuri bija remisijas fāzē uzturošās terapijas uzsākšanas brīdī	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
kuri tika iesaistīti no pētījuma CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
kuri nebija saņēmuši anti-TNF α terapiju	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
kuri tika iesaistīti no pētījuma CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

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

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

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

[‡] Pacienti, kuriem bijusi neveiksmīga standarta terapija, bet ne anti-TNF α terapija.

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

^a $p < 0,01$.

^b $p < 0,05$.

^c nomināli būtisks ($p < 0,05$).

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

Pacienti, kuriem indukcijas pētījumos UNITI-1 un UNITI-2 8 nedēļā netika novērota klīniska atbildes reakcija pret ustekinumabu (476 pacienti), tika iesaistīti nerandomizētā uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) daļā un tās laikā saņēma subkutānu 90 mg ustekinumaba injekciju. Pēc astoņām nedēļām 50,5% pacientu sasniedza klīnisku atbildes reakciju, 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 tika sasniegta remisija (50,2%). Šo pacientu īpatsvars bija līdzīgs kā starp pacientiem, kuriem bija sākotnējā atbildes reakcija uz indukciju ar ustekinumabu.

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

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

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

Endoskopija

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

Fistulas atbildes reakcija

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

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

Čūlainais kolīts

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

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

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

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

UNIFI-I pētījumā ustekinumaba grupā pacientu ar klīnisku remisiju 8. nedēļā bija nozīmīgi vairāk nekā placebo grupā (11. tabula). Jau 2. nedēļā, agrākajā plānotajā pētījuma vizītē, un turpmāk katrā vizītē, salīdzinot ar placebo lietojošiem pacientiem, lielākai daļai ar ustekinumabu ārstēto pacientu nebija rektālās asiņošanas vai bija sasniegts normāls vēdera izejas biežums. Nozīmīgas daļējā Meijo vērtējuma un simptomātiskas remisijas atšķirības starp ustekinumabu un placebo novēroja jau 2. nedēļā.

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

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

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

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

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

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

¥ TNFα antagonists un/vai vedolizumabs.

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

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

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

^a p < 0,001

^b Nomināli ticams (p < 0,001)

^c Nomināli ticams (p < 0,05)

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

Klīniska remisija 44. nedēļā abās ustekinumaba grupās bija nozīmīgi lielākai pacientu daļai nekā placebo grupā (skatīt 12. tabulu).

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

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

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

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

Pacienti ar atbildes reakciju uz ustekinumaba indukcijas terapiju 16. nedēļā

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

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

Pētījuma pagarinājums

Pacienti, kuri līdz 44. nedēļai bija pabeiguši dalību pētījumā UNIFI, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. No 400 pētījuma pagarinājumā iekļautajiem un ik pēc 8 vai 12 nedēļām ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem simptomātiska remisija pacientiem, kuriem bija nesekmīgi lietotas konvencionālās zāles (bet ne bioloģiskas izcelsmes zāles), un pacientiem, kuriem bija nesekmīgi lietotas bioloģiskas izcelsmes zāles, arī TNF antivielas un vedolizumabs, kopumā saglabājās līdz 200. nedēļai. Četrus gadus ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem, kuri balstterapijas 200. nedēļā bija novērtēti pēc pilnās Meijo skalas, attiecīgi 74,2 % (69/93) un 68,3 % (41/60) pacientu bija saglabājušās sadzījušās gļotādas un klīniska remisija.

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

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

Endoskopiskās ainas normalizēšanās

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

Histoloģiska un histoloģiski endoskopiska gļotādas sadzīšana

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

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

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

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

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

Hospitalizācija un ar čūlaino kolītu saistītas operācijas

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

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

Imunogenitāte

Ustekinumaba terapijas laikā var veidoties antivielas pret ustekinumabu, un lielākā daļa no tām ir neitralizējošas. Antivielu veidošanās pret ustekinumabu ir saistīta gan ar palielinātu ustekinumaba

klīrensu, gan ustekinumaba efektivitātes pavājināšanos, izņemot pacientus ar Krona slimību vai čūlaino kolītu, kuriem efektivitātes pavājināšanās netika novērota. Nav acīmredzamas saistības starp antivielu pret ustekinumabu rašanos un reakcijām injekcijas vietā.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsaucēs zālēm, kas satur ustekinumaba vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar Krona slimību un čūlainā kolīta (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Laika mediāna, lai sasniegtu maksimālo koncentrāciju serumā (t_{max}) pēc vienas 90 mg devas subkutānas ievadīšanas veselām personām, 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 veselām personām novērotajām vērtībām.

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

Izkliede

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

Biotransformācija

Precīzs ustekinumaba metabolisma ceļš nav zināms.

Eliminācija

Sistēmiskā klīrensa (CL) mediāna pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 1,99 līdz 2,34 ml/dienā/kg. Ustekinumaba eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) mediāna pacientiem ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu bija aptuveni 3 nedēļas, un visos psoriāzes un psoriātiskā artrīta pētījumos tā bija robežās no 15 līdz 32 dienām. Populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar psoriāzi šķietamais klīrenss (CL/F) un šķietamais izkliedes tilpums (V/F) bija atbilstoši 0,465 l dienā un 15,7 l. Ustekinumaba CL/F neietekmēja dzimums. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, 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 vairāku ustekinumaba subkutānu devu ievadīšanas seruma koncentrācijas-laika profils parasti bija prognozējams. Pacientiem ar psoriāzi pēc sākotnējām subkutānām devām 0. un 4. nedēļā, kam sekoja devas ievadīšana ik pēc 12 nedēļām, ustekinumaba līdzsvara koncentrācija serumā tika sasniegta 28. nedēļā. Līdzsvara koncentrācijas mediāna pirms nākamās devas ievadīšanas bija robežās no 0,21 µg/ml līdz 0,26 µg/ml (45 mg devai) un no 0,47 µg/ml līdz 0,49 µg/ml (90 mg devai). Ievadot subkutāni ik pēc 12 nedēļām, acīmredzamu ustekinumaba seruma koncentrācijas akumulēšanos laika gaitā nenovēroja.

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

Kermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus par psoriāzes pacientiem, visnozīmīgākais mainīgais, kas ietekmēja ustekinumaba klīrensu, bija ķermeņa masa. CL/F mediāna pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg, bija par aptuveni 55% lielāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 100 kg. V/F mediāna pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg bija par aptuveni 37% lielāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 100 kg. Ustekinumaba zemākās seruma koncentrācijas mediāna pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar lielāku ķermeņa masu (> 100 kg) 90 mg grupā bija salīdzināma ar atbilstošo koncentrāciju serumā pacientiem ar mazāku ķermeņa masu (≤ 100 kg) 45 mg grupā. Līdzīgi rezultāti tika iegūti populācijas farmakokinētikas apstiprinošā analīzē, izmantojot datus par pacientiem ar psoriātisku artrītu.

Dozēšanas biežuma pielāgošana

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

Īpašas pacientu grupas

Farmakokinētikas datu par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav. Specifiski pētījumi ar gados vecākiem pacientiem nav veikti.

Ustekinumaba farmakokinētika kopumā bija līdzīga aziātiem un citas rases pacientiem ar psoriāzi.

Pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu ustekinumaba klīrensa atšķirības ietekmēja ķermeņa masa, albumīnu līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, lai gan ķermeņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmē izkļiedes tilpumu. Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja arī C reaktīvā olbaltumviela, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti vai citas rases pārstāvji). Šo mainīgo ietekme bija ±20% robežās no attiecīgā FK parametra raksturīgās vai atsauces vērtības, tādējādi šo mainīgo dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz ustekinumaba sadalījumu.

Populācijas farmakokinētikas analīzē netika novērota tabakas vai alkohola ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku.

Ustekinumaba koncentrācija serumā pediatriem psoriāzes pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuri ārstēti ar ieteicamo atbilstoši ķermeņa masai aprēķināto devu, bija kopumā salīdzināma ar koncentrāciju pieaugušo psoriāzes pacientu populācijā, kuri ārstēti ar pieaugušo devu. Ustekinumaba koncentrācija serumā pediatriem psoriāzes pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem (CADMUS), kuri tika ārstēti ar pusi no ieteicamās atbilstoši ķermeņa masai aprēķinātas devas, kopumā bija mazāka nekā pieaugušajiem.

CYP450 enzīmu regulēšana

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, tai skaitā farmakoloģiska drošuma izvērtējums, neliecina par īpašu risku (t.i., orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *Cynomolgus* sugas mērķaķiem netika novērota ne nevēlama ietekme uz tēviņu fertilitātes rādītājiem, ne iedzimtas patoloģijas ne arī toksiska ietekme uz attīstību. Izmantojot pielīdzināmu antivielu pret IL-12/23, pelēm netika novērota nevēlama ietekme uz mātišu fertilitātes rādītājiem.

Dzīvnieku pētījumos devu līmeņi bija aptuveni 45 reizes lielāki nekā lielākā līdzvērtīgā psoriāzes pacientiem paredzētā ievadāmā deva, un mērķaķiem tā izraisīja maksimālo līmeni serumā, kas bija vairāk nekā 100 reizu augstāks nekā cilvēkiem novērotais.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna monohidrohlorīds
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām
18 mēneši.

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
3 gadi.

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
3 gadi.

Atsevišķas pilnšļirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C vienu reizi ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja uzrakstiet izmešanas datumu tam paredzētajā vietā uz ārējās kastītes. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo uz kastītes uzdrukāto derīguma termiņa beigu datumu. Ja pilnšļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30°C), to nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Pilnšļirce ir jāizmet, ja tā netiek izlietota 30 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāt flakonu vai pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nepieciešamības gadījumā pilnšļirci drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C (skatīt 6.3. apakšpunktu).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām

0,5 ml šķīdums injekcijām I klases stikla flakonā (2 ml), kas noslēgts ar pārklātu brombutilgumijas aizbāzni.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,5 ml šķīdums injekcijām I klases stikla pilnšļircē (1 ml) ar fiksētu 29. izmēra adatu, pagarinātiem pirkstu atlokiem un pasīvu adatas aizsargu, kā arī virzuļa aizbāzni (brombutilgumija), šļirces virzuli un stingru adatas uznavu (*rigid needle shield* – RNS).

Iepakojuma lielums: 1 pilnšļirce.

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīdums injekcijām I klases stikla pilnšļircē (1 ml) ar fiksētu 29. izmēra adatu, pagarinātiem pirkstu atlokiem un pasīvu adatas aizsargu, kā arī virzuļa aizbāzni (brombutilgumija), šļirces virzuli un stingru adatas uznavu (*rigid needle shield* – RNS).

Iepakojuma lielumi: 1 vai 2 pilnšļirce(s).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumu Usgena flakonā vai pilnšļircē nedrīkst intensīvi sakratīt. Pirms subkutānas ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens un praktiski nesatur redzamas daļiņas. Šīs zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums sasalis, mainījis krāsu, kļuvis duļķains, vai arī tajā ir redzamas lielas daļiņas. Pirms lietošanas

Usgena jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (tas prasa apmēram pusstundu). Sīkāki norādījumi par lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles, kas palikušas flakonā un šļircē, nedrīkst lietot. Usgena tiek piegādāts sterilā vienreizējas lietošanas flakonā vai vienreizējas lietošanas pilnšļircē.

Šļirci, adatu un flakonā nekādā gadījumā nedrīkst lietot atkārtoti. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietojot vienas devas flakonu, ieteicams izmantot 1 ml šļirci ar 27. izmēra, ½ collas (13 mm) adatu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām
EU/1/25/1987/001

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/25/1987/002

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/25/1987/003 [1 pilnšļirce]
EU/1/25/1987/004 [2 pilnšļirces]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Īslande

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Īslande

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

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

Usgena 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

Dinātrija etilēndiamīntetraacetāta dihidrāts, histidīns, histidīna monohidrohlorīds, metionīns,
polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
130 mg/26 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1987/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Usgena 130 mg sterils koncentrāts
ustekinumabum

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nesakrātīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

130 mg/26 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**FLAKONA ĀRĒJĀ KASTĪTE (45 mg)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām
ustekinumabum

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

Katrs flakons ar 0,5 ml satur 45 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Saharoze, histidīns, histidīna monohidrochlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
45 mg/0,5 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.
Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1987/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

USGENA 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONA ETIĶETE (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Usgena 45 mg injekcija
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**PILNŠĪRCES ĀRĒJĀ KASTĪTE (45 mg)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
ustekinumabum

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

Katra pilnšīrce ar 0,5 ml satur 45 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

45 mg/0,5 ml

1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

Izmešanas datums, ja uzglabāts istabas temperatūrā: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu reizi ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, bet 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1987/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

USGENA 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA**PILNŠĻIRCES BLISTERIS (45 mg)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ustekinumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

STADA Arzneimittel AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

45 mg/0,5 ml

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠLIRCES ETIKETE (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Usgena 45 mg injekcija
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**PILNŠĪRCES ĀRĒJĀ KASTĪTE (90 mg)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
ustekinumabum

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

Katra pilnšīrce ar 1ml satur 90 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

90 mg/1 ml

1 pilnšīrce

2 pilnšīrces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakratīt.

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP

Izmešanas datums, ja uzglabāts istabas temperatūrā: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu reizi ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, bet 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1987/003 [1 pilnšļirce]

EU/1/25/1987/004 [2 pilnšļircēs]

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

USGENA 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

PILNŠĻIRCES BLISTERIS (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ustekinumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

STADA Arzneimittel AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

90 mg/1 ml

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠĻIRCES ETIKETE (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Usgena 90 mg injekcija
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

Usgena 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *ustekinumabum*

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Usgena un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Usgena

Usgena satur aktīvo vielu “ustekinumabu”, kas ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas organismā atpazīst noteiktas olbaltumvielas un specifiski saistās ar tām.

Usgena pieder zāļu grupai, ko sauc par “imūnsupresantiem”. Šo zāļu iedarbība daļēji novājina imūno sistēmu.

Kādam nolūkam lieto Usgena

Usgena lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- vidēji smaga vai smaga Krona slimība – pieaugušajiem.
- vidēji smags līdz smags čūlainais kolīts pieaugušiem cilvēkiem.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, lietojot šīs zāles, vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var nozīmēt Usgena, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

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

2. Kas Jums jāzina pirms Usgena lietošanas

Nelietojiet Usgena šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ustekinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- **ja Jums ir aktīva infekcija**, kuru ārsts uzskata par nozīmīgu.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Pirms ārstēšanas ārsts novērtēs Jūsu veselības stāvokli. Pārliecinieties, ka esat pastāstījis ārstam pirms ārstēšanas par visām Jūsu slimībām. Pastāstiet ārstam, ja nesen esat ticis ar kādu, kuram varētu būt tuberkuloze. Pirms Usgena lietošanas ārsts Jūs izmeklēs, kā arī veiks tuberkulozes pārbaudes. Ja ārstam šķitīs, ka Jums ir iespējama tuberkuloze, Jums var nozīmēt zāles tās ārstēšanai.

Novērojiet, vai Jums nerodas nopietnas blakusparādības

Usgena lietošana var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā alerģiskas reakcijas un infekcijas. Usgena lietošanas laikā Jums jānovēro, vai nerodas dažu slimību pazīmes. Pilnīgu šo blakusparādību uzskaitījumu skatīt 4. punkta sadaļā “Nopietnas blakusparādības”.

Pirms Usgena lietošanas pastāstiet ārstam:

- **ja Jums jebkad agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret Usgenu.** Ja Jūs neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu;
- **ja Jums jebkad agrāk ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, Usgena, daļēji novājina imūno sistēmu. Tas var palielināt vēža attīstības risku;
- **ja psoriāze Jums ir ārstēta ar citām bioloģiskām zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti tiek ievadītas injekcijas veidā)**, jo var palielināties vēža attīstības risks;
- **ja Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija** vai arī Jums ir jebkādas patoloģiskas atveres ādā (fistulas);
- **ja Jums ir jauni vai izmainīti bojājumi** psoriāzes skartajos vai normālas ādas laukumos;
- **ja psoriāze un/vai psoriātisks artrīts Jums tiek ārstēts jebkādā citā veidā**, piemēram, ar citu imūno sistēmu nomācošu līdzekli vai ar fototerapijas palīdzību (kad Jūsu ķermenis tiek apstarots ar noteikta veida ultravioleto (UV) starojumu). Šie ārstēšanas veidi arī var daļēji novājina imūno sistēmu. Vienlaicīga šo ārstēšanas veidu un Usgena lietošana nav pētīta. Tomēr ir iespējams, ka vienlaicīga dažādu ārstēšanas veidu izmantošana var palielināt ar novājinātu imūnās sistēmas darbību saistītu slimību attīstības iespēju;
- **ja Jums pašlaik vai jebkad agrāk ir izdarītas injekcijas alerģiju ārstēšanai**, jo nav zināms, vai Usgena var to ietekmēt;
- **ja Jūs esat 65 gadus vecs vai vecāks**, jo Jums var būt palielināts infekciju rašanās risks.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažiem pacientiem ustekinumaba terapijas laikā ir radušās sistēmas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, kas ietver ādas sistēmas sarkano vilkēdi vai sistēmas sarkanai 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 rodas vienlaikus ar locītavu sāpēm, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

Usgena lietošana nav ieteicama bērniem vecumā līdz 18 gadiem ar Krona slimību, jo šajā vecuma grupā tā lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Usgena

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- ja Jums nesen ir bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Usgena lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena, pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu, tai skaitā dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek veikta pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka Jūs esat ārstēta ar Usgena. Ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi Usgena, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vakcīnām, 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, nav novērots palielināts iedzimtu defektu risks, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota, tādēļ grūtniecības laikā ieteicams izvairīties no Usgena lietošanas.
- Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un Jums jāizmanto atbilstoša kontracepcija laikā, kamēr lietojat Usgena un vismaz 15 nedēļas pēc Usgena lietošanas beigām.
- Ustekinumabs, šķērsojot placentu, var nokļūt vēl nedzimušajā bērņā. Ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas attīstības risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkāda vakcīna, ir svarīgi informēt Jūsu bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena. Ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi Usgena, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicams veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām, piemēram, BCG vakcīnu (tiek veikta pret tuberkulozi), ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.
- Ustekinumabs nelielā daudzumā var izdalīties mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Kopā ar ārstu Jums jāizlemj par to, vai barot bērnu ar krūti, vai lietot Usgena – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Usgena satur nātriju un polisorbātu 80

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

Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 80 katrā ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Usgena

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

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

Cik daudz Usgena jāievada

Ārsts noteiks, cik daudz Usgena Jums jāsaņem un cik ilgi tas jālieto.

18 gadus veci un vecāki pieaugušie

- Ārsts noteiks Jums ieteicamo intravenozas infūzijas devu atbilstoši Jūsu ķermeņa masai.

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

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

Kā ievada Usgena

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

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

Ja esat lietojis Usgena vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat aizmirsis vai izlaidis devas saņemšanas reizi, sazinieties ar ārstu, lai vienotos par citu apmeklējuma laiku.

Ja esat aizmirsis lietot Usgena

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

Ja pārtraucat lietot Usgena

Usgena lietošanu pārtraukt nav bīstami. Tomēr, ja Jūs pārtrauksiet lietošanu, simptomi var atjaunoties.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

Alerģiskas reakcijas – to gadījumā var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

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

Ar infūziju saistītas reakcijas - ja Jums tiek ārstēta Krona slimība vai čūlaino kolītu, pirmā Usgena deva tiek ievadīta pilienveidā caur sistēmu vēnā (intravenoza infūzija). Dažiem pacientiem infūzijas laikā ir radušās nopietnas alerģiskas reakcijas.

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

Ja Jums rodas nopietna alerģiska reakcija, ārsts var izlemt, ka turpmāk Jūs nedrīkstat lietot Usgena.

Infekcijas – to gadījumā var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

- bieži novēro deguna vai rīkles infekcijas un saaukstēšanos (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- retāk novēro krūškurvja infekcijas (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- retāk novēro zemādas audu iekaisumu (“celulīts”) (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- retāk novēro jostas rozi – sāpīgus izsitumus ar pūslīšiem (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Usgena var pavājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var būt infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (tai skaitā tuberkuloze) vai parazīti, tai skaitā infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportunistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir radušās oportunistiskas galvas smadzeņu infekcijas (encefalīts vai meningīts), plaušu vai acu infekcijas.

Usgena lietošanas laikā Jums jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes. Tās ir:

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

Ja Jūs pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Tās var būt infekciju, piemēram, elpceļu, ādas infekciju, jostas rozes vai oportunistisko infekciju, kas var izraisīt nopietnas komplikācijas, pazīmes. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Usgena, līdz infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta ārstam arī, ja Jums ir jebkādas vaļējas brūces vai iekaisumi, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un lēņveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā var būt smagu ādas slimību – psoriātiskas eritrodermijas vai eksfoliatīva dermatīta – simptomi. Ja Jums rodas jebkura no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Citas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt 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.

Retāk (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- aizlikts deguns;

- asiņošana, zemādas asiņošana, sacietējumi, tūska un nieze injekcijas vietā;
- vājuma sajūta;
- plakstiņa noslīdējums un nokārušies muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”), kas parasti ir pārejoši;
- psoriāzes pārmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, ko dažkārt pavada drudzis (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- pinnes.

Reti (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt niezoši un sāpoši (eksfoliatīvs dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu pārmaiņas (psoriātiska eritrodermija);
- mazo asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpēm (vaskulīts).

Ļoti reti (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozs pemfigoīds);
- sistēmas ādas sarkanā vilkēde vai sistēmas ādas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani piepacelti, zvīņaini izsitumi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, 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 Usgena

- Usgena 130 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai ievada slimnīcā vai klīnikā, un pacientiem nav nepieciešams to 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.
- Ja nepieciešams, neatvērtu flakonu drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C vienu reizi ne ilgāk par 7 dienām pēc kārtas, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Ja flakons ir uzglabāts istabas temperatūrā (līdz 30°C), to nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Flakons ir jāizmet, ja tas netiek izlietots 7 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.
- Usgena flakonus nedrīkst sakratīt. Ilgstoša intensīva kratīšana var sabojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un ārējās kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas lielas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktu, “Usgena ārējais izskats un iepakojums”).
- Ja Jūs zināt vai uzskatāt, ka šīs zāles varētu būt bijušas pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.
- Ja vāciņš ir bojāts.

Usgena ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā un šļircē atlikušais atšķaidītais infūziju šķīdums vai atlikušās neizlietotās zāles jāizmet atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Usgena satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katrs 26 ml flakons satur 130 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir dinātrija etilēndiamīntetraacetāta dihidrāts, histidīns, histidīna monohidrohlorīds, metionīns, polisorbāts 80 (E433), saharoze un ūdens injekcijām.

Usgena ārējais izskats un iepakojums

Usgena ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts), kas praktiski nesatur redzamas daļiņas. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 vienas devas 30 ml stikla flakons. Katrs 26 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai (sterila koncentrāta) flakons satur 130 mg ustekinumaba.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavík, 102
Īslande

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Izsekojamība

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

Atšķaidīšanas norādījumi

Uzpruvo koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai aseptiskos apstākļos jāatšķaida, jāpagatavo un jāievada veselības aprūpes speciālistam.

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Uzpruvo flakonu skaitu atbilstoši pacienta ķermeņa masai (skatīt 1. tabulu 3. punktā). Katrs 26 ml Uzpruvo flakons satur 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Uzpruvo flakonus.
2. No 250 ml infūziju maisa paņemiet un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas atbilst pievienojamam Uzpruvo tilpumam (uz katru nepieciešamo Uzpruvo flakonu izlejiet 26 ml nātrija hlorīda šķīduma: uz 2 flakoniem – izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem – izlejiet 78 ml, 4 flakoniem – 104 ml).
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Uzpruvo un pievienojiet to 250 ml infūziju maisa saturam. Galīgajam tilpumam infūziju maisā jābūt 250 ml. Uzmanīgi sajauciet.
4. Pirms infūzijas vizuāli pārbaudiet pēc atšķaidīšanas iegūto šķīdumu. Ja redzamas necaurspīdīgas daļiņas, šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir svešas daļiņas, nelietojiet to.
5. Atšķaidītais šķīdums jāievada infūzijas veidā vismaz vienas stundas laikā. Pēc atšķaidīšanas infūzijas jāpabeidz 8 stundu laikā kopš atšķaidīšanas infūzijas maisā.
6. Izmantojiet tikai infūziju aprīkojumus ar infūziju sistēmā integrētu sterilu apirogēnu filtru, kam ir zema spēja saistīt olbaltumvielas (poru izmērs 0,2 mikrometri).
7. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai un neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Uzglabāšana

Ja nepieciešams, atšķaidīto šķīdumu infūzijām drīkst uzglabāt istabas temperatūrā. Pēc atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz 8 stundu laikā. Nesasaldēt.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām *ustekinumabum*

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles. Ja Jūs esat māte, tēvs vai aprūpētājs, kurš Usgena ievadīs bērnam, rūpīgi izlasiet šo informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Usgena un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Usgena

Usgena satur aktīvo vielu “ustekinumabu”, kas ir monoklonāla antivielā. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas organismā atpazīst noteiktas olbaltumvielas un specifiski saistās ar tām.

Usgena pieder zāļu grupai, ko sauc par “imūnsupresantiem”. Šo zāļu iedarbība daļēji novājina imūno sistēmu.

Kādam nolūkam lieto Usgena

Usgena lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

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

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība. Tā izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Usgena samazinās iekaisumu un pārējās šīs slimības pazīmes.

Usgena lieto pieaugušajiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi, kuri nevar lietot ciklosporīnu vai metotreksātu vai saņemt fototerapiju, kā arī gadījumos, kad šie ārstēšanas veidi nav efektīvi.

Usgena lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi, kuri nepanes fototerapiju vai cita veida sistēmisku terapiju, kā arī gadījumos, kad šie ārstēšanas veidi nav efektīvi.

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, ko parasti pavada psoriāze. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, lietojot šīs zāles, Jums var nozīmēt Usgena, lai:

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

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, lietojot šīs zāles, vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var nozīmēt Usgena, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

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

2. Kas Jums jāzina pirms Usgena lietošanas

Nelietojiet Usgena šādos gadījumos:

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

Ja Jūs neesat pārlicināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Pirms katras ārstēšanas reizes ārsts novērtēs Jūsu veselības stāvokli. Pārlicinieties, ka esat pastāstījis ārstam pirms katras ārstēšanas reizes par visām Jūsu slimībām. Pastāstiet ārstam, ja nesen esat ticies ar kādu, kuram varētu būt tuberkuloze. Pirms Usgena lietošanas ārsts Jūs izmeklēs, kā arī veiks tuberkulozes pārbaudes. Ja ārstam šķitīs, ka Jums ir iespējama tuberkuloze, Jums var nozīmēt zāles tās ārstēšanai.

Novērojiet, vai Jums nerodas nopietnas blakusparādības

Usgena lietošana var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā alerģiskas reakcijas un infekcijas. Usgena lietošanas laikā Jums jānovēro, vai nerodas dažu slimību pazīmes. Pilnīgu šo blakusparādību uzskaitījumu skatīt 4. punkta sadaļā “Nopietnas blakusparādības”.

Pirms Usgena lietošanas pastāstiet ārstam:

- **ja Jums jebkad agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret Usgena.** Ja Jūs neesat pārlicināts, konsultējieties ar ārstu;
- **ja Jums jebkad agrāk ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, Usgena, daļēji novājina imūno sistēmu. Tas var palielināt vēža attīstības risku;
- **ja psoriāze Jums ir ārstēta ar citām bioloģiskas izcelsmes zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti tiek ievadītas injekcijas veidā)**, jo var palielināties vēža attīstības risks;
- **ja Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;**
- **ja Jums ir jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajos vai normālas ādas laukumos;**
- **ja psoriāze un/vai psoriātisks artrīts Jums tiek ārstēts jebkādā citā veidā**, piemēram, ar citu imūno sistēmu nomācošu līdzekli vai ar fototerapijas palīdzību (kad Jūsu ķermenis tiek apstarots ar noteikta veida ultravioleto (UV) starojumu). Šie ārstēšanas veidi arī var daļēji

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

- **ja Jums pašlaik vai jebkad agrāk ir izdarītas injekcijas alerģiju ārstēšanai**, jo nav zināms, vai Usgena var to ietekmēt;
- **ja Jūs esat 65 gadus vecs vai vecāks**, jo Jums var būt palielināts infekciju rašanās risks.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažiem pacientiem ustekinumaba terapijas laikā ir radušās sistēmas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, kas ietver ādas sistēmas sarkano vilkēdi vai sistēmas sarkanai 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 rodas vienlaikus ar locītavu sāpēm, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

Usgena lietošana nav ieteicama bērniem ar psoriāzi vecumā līdz 6 gadiem vai bērniem un pusaudžiem ar psoriātisku artrītu Krona slimību vai čūlainais kolīts vecumā līdz 18 gadiem, jo šajā vecuma grupā tā lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Usgena

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- ja Jums nesen ir bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Usgena lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena, pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu, tai skaitā dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek veikta pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka Jūs esat ārstēta ar Usgena. Ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi Usgena, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vakcīnām, 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, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav novērots palielināts iedzimtu defektu risks, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota, tādēļ grūtniecības laikā ieteicams izvairīties no Usgena lietošanas.
- Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un Jums jāizmanto atbilstoša kontracepcija laikā, kamēr lietojat Usgena un vismaz 15 nedēļas pēc Usgena lietošanas beigām.
- Ustekinumabs var nokļūt vēl nedzimušajā bērņā, šķērsojot placentas barjeru. Ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas attīstības risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkāda vakcīna, ir svarīgi informēt Jūsu bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena. Ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi Usgena, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicams veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām, piemēram, BCG vakcīnu (tiek veikta pret tuberkulozi), ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.

- Ustekinumabs ļoti nelielā daudzumā var izdalīties mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Kopā ar ārstu Jums jāizlemj par to, vai barot bērnu ar krūti, vai lietot Usgena – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Usgena satur polisorbātu 80

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

3. Kā lietot Usgena

Usgena ir paredzēts lietošanai tādu ārstu virsvadībā un uzraudzībā, kuriem ir pieredze tādu stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, kuru gadījumā Usgena ir indicēts.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam. Pārrunājiēt ar ārstu, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad būs jāierodas uz pārbaudes vizītēm.

Cik daudz Usgena jāievada

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

18 gadus veci un vecāki pieaugušie

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

- Ieteicamā sākuma deva ir 45 mg Usgena. Pacienti ar ķermeņa masu lielāku par 100 kilogramiem (kg) terapiju 45 mg vietā var uzsākt ar 90 mg devu.
- Pēc sākuma devas ievadīšanas nākamā deva Jums būs jāievada pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām. Turpmākās devas parasti ir tikpat lielas kā sākuma devas.

Krona slimība vai čūlainais kolīts

- Ārstēšanas laikā pirmo Usgena devu (aptuveni 6 mg/kg) Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usgena devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, un tad ik pēc 12 nedēļām, ievadot injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas 90 mg Usgena var ievadīt ik pēc 8 nedēļām. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

6 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži

Psoriāze

- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, tai skaitā Usgena daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Usgena uz kg ķermeņa masas.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir robežās no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Usgena.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Usgena.
- Pēc sākuma devas ievadīšanas nākamo devu Jūs saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām.

Kā ievadīt Usgena

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

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

Ja esat lietojis Usgena vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat ievadījis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Usgena, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Usgena

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

Ja pārtraucat lietot Usgena

Usgena lietošanu pārtraukt nav bīstami. Tomēr, ja Jūs pārtrauksiet 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 – to gadījumā var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

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

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

Ja Jums rodas nopietna alerģiska reakcija, ārsts var izlemt, ka turpmāk Jūs nedrīkstat lietot Usgena.

Infekcijas – to gadījumā var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

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

Usgena var pavājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var būt infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (tai skaitā tuberkuloze) vai parazīti, tai skaitā infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportunistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir radušās oportunistiskas galvas smadzeņu infekcijas (encefalīts, meningīts), plaušu un acu infekcijas.

Usgena lietošanas laikā Jums jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes. Tās ir:

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

Ja Jūs pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Tās var būt infekciju, piemēram, krūšu kurvja infekciju, ādas infekciju, jostas rozes vai oportūnistisku infekciju, kas var izraisīt nopietnas komplikācijas, pazīmes. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Usgena, līdz infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta ārstam arī, ja Jums ir jebkādas vaļējas brūces vai iekaisumi, jo ir iespējama to infekcija.

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

Citas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt 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.

Retāk (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- aizlikts deguns;
- asiņošana, zemādas asiņošana, sacietējumi, tūska un nieze injekcijas vietā;
- vājuma sajūta;
- plakstiņa noslīdējums un nokārušies muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”), kas parasti ir pārejoši;
- psoriāzes pārmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, kas dažkārt var būt ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- pinnes.

Reti (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt niezoši vai sāpīgi (eksfoliatīvs dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu pārmaiņas (psoriātiska eritrodermija);
- mazo asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpēm (vaskulīts).

Ļoti reti (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozs pemfigoīds);

- sistēmas ādas sarkanā vilkēde vai sistēmas ādas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani piepacelti, zvīņaini izsitumi ādas vietās, kas bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, vienlaikus ar locītavu sāpēm).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Usgena

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Flakonus nedrīkst sakratīt. Ilgstoša intensīva kratīšana var sabojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un ārējās kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas lielas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktu, “Usgena ārējais izskats un iepakojums”).
- Ja Jūs zināt vai uzskatāt, ka šīs zāles varētu būt bijušas pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Usgena ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles, kas palikušas flakonā vai šļircē, ir jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Usgena satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katrs flakons ar 0,5 ml satur 45 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna monohidrohlors, polisorbāts 80 (E433), saharoze, ūdens injekcijām.

Usgena ārējais izskats un iepakojums

Usgena ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām, kas praktiski nesatur redzamas daļiņas. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 vienas devas 2 ml stikla flakons. Katrs flakons satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavík, 102
Īslande

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Norādījumi par ievadišanu

Ārstēšanas sākumā veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Tomēr Jūs ar ārstu varat izlemt, ka Jūs pats varat sev injicēt Usgena. Šādā gadījumā, Jūs tiksiet apmācīts, kā injicēt Usgena. Ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu, konsultējieties ar ārstu.

- Nesajauciet Usgena ar citiem šķīdumiem injekcijām.
- Nekratiet Usgena flakonus. Tas ir tāpēc, ka kratīšana var sabojāt zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir intensīvi sakratītas.

1. Pārbaudiet flakonu skaitu un sagatavojiet materiālus

Izņemiet flakonu(-s) no ledusskapja. Atstājiet flakonu nostāvēties apmēram pusstundu. Šķīdums sasils līdz injekcijas veikšanai piemērotai temperatūrai (istabas temperatūrai).

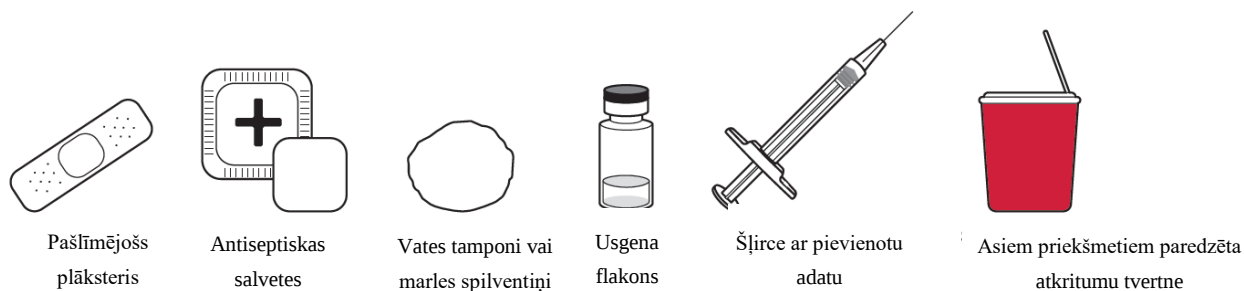
Pārbaudiet flakonu(-us), lai pārliecinātos, ka:

- flakonu skaits un stiprums ir pareizs:
 - o ja Jums lietojamā deva ir 45 mg vai mazāk, Jums nepieciešams viens Usgena 45 mg flakons;
 - o ja Jums lietojamā deva ir 90 mg, Jums nepieciešami divi Usgena 45 mg flakoni un Jums būs jāveic sev divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas vietas šo injekciju veikšanai (piemēram, vienu injekciju labajā augšstilbā un otru injekciju kreisajā augšstilbā) un veiciet injekcijas vienu pēc otras. Katras injekcijas veikšanai izmantojiet jaunu adatu un šļirci;
- tās ir pareizās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- flakons nav bojāts un aizvākojums nav bojāts;
- šķīdums flakonā ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu mirdzumu) un bezkrāsains vai gaiši dzeltens;
- šķīdums nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un tas nesatur svešas daļiņas;
- šķīdums flakonā nav sasalis.

Bērniem ar ķermeņa masu mazāku par 60 kg, nepieciešama deva, kas ir mazāka par 45 mg.

Pārliecinieties, ka Jūs zināt, kāds daudzums (tilpums) jāatvelk no flakona un kāda šļirce jāizmanto devas ievadīšanai. Ja Jūs nezināt daudzumu vai nepieciešamās šļirces veidu, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu papildu norādījumus.

Savāciet visu nepieciešamo vienuviet un nolieciet uz tīras virsmas. Jums būs nepieciešama šļirce, adata, antiseptiskas salvetes, vates tamponi vai marles spilventiņi un asiem priekšmetiem paredzēta atkritumu tvertne (skatīt 1. attēlu).



1. attēls.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. attēlu).

- Usgena ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Labas vietas injekcijām ir augšstilba augšdaļa (kājas), sēžamvieta vai nabas apvidus (vēders) vismaz 5 cm attālumā no nabas.
- Ja iespējams, neizmantojiet ādas apvidus, uz kuriem ir psoriāzes pazīmes.

- Ja kāds Jums palīdzēs veikt injekciju, tad viņš vai viņa injekcijas vietai var izvēlēties arī augšdelmus.



*Ieteicamās injekcijas vietas ir dzeltenā krāsā.

2. attēls.

Sagatavojiet injekcijas vietu.

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Vietā, kur plānojat veikt injekciju, notīriet ādu ar antiseptisku salveti.
- Pirms injekcijas vairs nepieskarieties šai vietai.

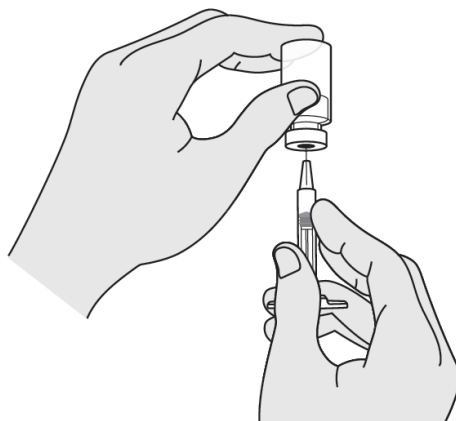
3. Sagatavojiet devu

- Noņemiet no flakona vāciņu (skatīt 3. attēlu).



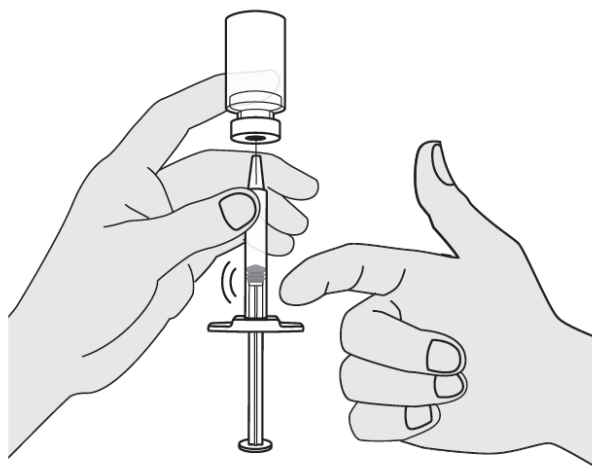
3. attēls.

- Nenoņemiet aizbāzni.
- Notīriet aizbāzni ar antiseptisku salveti.
- Novietojiet flakonu uz gludas virsmas.
- Paņemiet šļirci un noņemiet adatas uzgali.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet nekam citam pieskarties adatai.
- Ieduriet adatu caur gumijas aizbāzni flakonā.
- Apgrīziet flakonu un šļirci otrādi.
- Velciet šļirces virzuli, lai piepildītu šļirci ar šķīduma daudzumu, ko parakstījis ārsts.
- Ir svarīgi, lai adata vienmēr atrastos šķīdumā. Tas neļauj šļircē veidoties gaisa burbuļiem (skatīt 4. attēlu).



4. attēls.

- Izvelciet adatu no flakona.
- Turiet šļirci ar adatu vērstu uz augšu, lai saskatītu, vai tajā nav gaisa burbuļu.
- Ja šļircē ir gaisa burbuļi, maigi piesitiet pie šļirces sāna, lai burbuļi pārvietotos uz šļirces augšdaļu (skatīt 5. attēlu).



5. attēls.

- Tad nospiediet virzuli, līdz viss gaiss (bet ne šķīdums) no šļirces ir izplūdis.
- Nenovietojiet šļirci horizontāli un neļaujiet nekam citam pieskarties adatai.

4. Injicējiet devu

- Maigi satveriet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Ieduriet adatu satvertajā ādā.
- Nospiediet virzuli ar īkšķi, cik tālu vien tas iespējams, injicējot visu šķīdumu. Spiediet to lēnām un vienmērīgi, turot ādu maigi satvertu.
- Kad virzulis ir nospiests līdz galam, izvelciet adatu un atlaidiet ādu.

5. Pēc injekcijas

- Pēc injekcijas piespiediet injekcijas vietai antiseptisko salveti uz dažām sekundēm.
- Injekcijas vietā var būt neliels asins vai šķīduma piliens. Tas ir normāli.
- Jūs varat piespiest vates tamponu vai marles salveti injekcijas vietai un turēt 10 sekundes.
- Neberziet ādu injekcijas vietā. Ja nepieciešams, Jūs varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu pašlīmējošu plāksteri.

6. Izmešana

- Izlietotās šļirces un adatas jāieliek necaurduramā tvertnē, piemēram, asiem priekšmetiem paredzētā atkritumu tvertnē. Nekad neizmantojiet adatas un šļirces atkārtoti sava drošuma un veselības, kā arī citu cilvēku drošuma dēļ. Izmetiet asiem priekšmetiem paredzēto atkritumu tvertni atbilstoši vietējām prasībām.
- Izmetiet tukšos flakonus, antiseptiskās salvetes un citus piederumus savā atkritumu konteinerā.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē *ustekinumabum*

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles. Ja Jūs esat māte, tēvs vai aprūpētājs, kurš Usgena ievadīs bērnam, rūpīgi izlasiet šo informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Usgena un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Usgena

Usgena satur aktīvo vielu “ustekinumabu”, kas ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas organismā atpazīst noteiktas olbaltumvielas un specifiski saistās ar tām.

Usgena pieder zāļu grupai, ko sauc par “imūnsupresantiem”. Šo zāļu iedarbība daļēji novājina imūno sistēmu.

Kādam nolūkam lieto Usgena

Usgena lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

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

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība. Tā izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Usgena samazinās iekaisumu un pārējās šīs slimības pazīmes.

Usgena lieto pieaugušajiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi, kuri nevar lietot ciklosporīnu vai metotreksātu vai saņemt fototerapiju, kā arī gadījumos, kad šie ārstēšanas veidi nav efektīvi.

Usgena lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi, kuri nepanes fototerapiju vai cita veida sistēmisku terapiju, kā arī gadījumos, kad šie ārstēšanas veidi nav efektīvi.

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, ko parasti pavada psoriāze. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, lietojot šīs zāles, Jums var nozīmēt Usgena, lai:

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

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, lietojot šīs zāles, vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var nozīmēt Usgena, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

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

2. Kas Jums jāzina pirms Usgena lietošanas

Nelietojiet Usgena šādos gadījumos:

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

Ja Jūs neesat pārlicināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Pirms katras ārstēšanas reizes ārsts novērtēs Jūsu veselības stāvokli. Pārlicinieties, ka esat pastāstījis ārstam pirms katras ārstēšanas reizes par visām Jūsu slimībām. Pastāstiet ārstam, ja nesen esat ticies ar kādu, kuram varētu būt tuberkuloze. Pirms Usgena lietošanas ārsts Jūs izmeklēs, kā arī veiks tuberkulozes pārbaudes. Ja ārstam šķitīs, ka Jums ir iespējama tuberkuloze, Jums var nozīmēt zāles tās ārstēšanai.

Novērojiet, vai Jums nerodas nopietnas blakusparādības

Usgena lietošana var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā alerģiskas reakcijas un infekcijas. Usgena lietošanas laikā Jums jānovēro, vai nerodas dažu slimību pazīmes. Pilnīgu šo blakusparādību uzskaitījumu skatīt 4. punkta sadaļā “Nopietnas blakusparādības”.

Pirms Usgena lietošanas pastāstiet ārstam:

- **ja Jums jebkad agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret Usgena.** Ja Jūs neesat pārlicināts, konsultējieties ar ārstu;
- **ja Jums jebkad agrāk ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, Usgena, daļēji novājina imūno sistēmu. Tas var palielināt vēža attīstības risku;
- **ja psoriāze Jums ir ārstēta ar citām bioloģiskas izcelsmes zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti tiek ievadītas injekcijas veidā)**, jo var palielināties vēža attīstības risks;
- **ja Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;**
- **ja Jums ir jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajos vai normālas ādas laukumos;**
- **ja psoriāze un/vai psoriātisks artrīts Jums tiek ārstēts jebkādā citā veidā**, piemēram, ar citu imūno sistēmu nomācošu līdzekli vai ar fototerapijas palīdzību (kad Jūsu ķermenis tiek apstarots ar noteikta veida ultravioleto (UV) starojumu). Šie ārstēšanas veidi arī var daļēji

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

- **ja Jums pašlaik vai jebkad agrāk ir izdarītas injekcijas alerģiju ārstēšanai**, jo nav zināms, vai Usgena var to ietekmēt;
- **ja Jūs esat 65 gadus vecs vai vecāks**, jo Jums var būt palielināts infekciju rašanās risks.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

Usgena lietošana nav ieteicama bērniem ar psoriāzi vecumā līdz 6 gadiem vai bērniem un pusaudžiem ar psoriātisku artrītu vai Krona slimību vai čūlainais kolīts vecumā līdz 18 gadiem, jo šajā vecuma grupā tā lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Usgena

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- ja Jums nesen ir bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Usgena lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena, pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu, tai skaitā dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek veikta pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka Jūs esat ārstēta ar Usgena. Ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi Usgena, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vakcīnām, 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, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav novērots palielināts iedzimtu defektu risks, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota, tādēļ grūtniecības laikā ieteicams izvairīties no Usgena lietošanas.
- Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un Jums jāizmanto atbilstoša kontracepcija laikā, kamēr lietojat Usgena un vismaz 15 nedēļas pēc Usgena lietošanas beigām.
- Ustekinumabs var nokļūt vēl nedzimušajā bērņā, šķērsojot placentas barjeru. Ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas attīstības risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkāda vakcīna, ir svarīgi informēt Jūsu bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena. Ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi Usgena, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicams veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām, piemēram, BCG vakcīnu (tiek veikta pret tuberkulozi), ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.

- Ustekinumabs ļoti nelielā daudzumā var izdalīties mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Kopā ar ārstu Jums jāizlemj par to, vai barot bērnu ar krūti, vai lietot Usgena – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Usgena satur polisorbātu 80

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

3. Kā lietot Usgena

Usgena ir paredzēts lietošanai tādu ārstu virsvadībā un uzraudzībā, kuriem ir pieredze tādu stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, kuru gadījumā Usgena ir indicēts.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam. Pārrunājiēt ar ārstu, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad būs jāierodas uz pārbaudes vizītiem.

Cik daudz Usgena jāievada

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

18 gadus veci un vecāki pieaugušie

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

- Ieteicamā sākuma deva ir 45 mg Usgena. Pacienti ar ķermeņa masu lielāku par 100 kilogramiem (kg) terapiju 45 mg vietā var uzsākt ar 90 mg devu.
- Pēc sākuma devas ievadīšanas nākamā deva Jums būs jāievada pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām. Turpmākās devas parasti ir tikpat lielas kā sākuma devas.

Krona slimība vai čūlainais kolīts

- Ārstēšanas laikā pirmo Usgena devu (aptuveni 6 mg/kg) Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usgena devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, un tad ik pēc 12 nedēļām, ievadot injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas 90 mg Usgena var ievadīt ik pēc 8 nedēļām. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

6 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži

Psoriāze

- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, tai skaitā Usgena daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Bērniem, kuriem jāsaņem mazāk par pilnu 45 mg devu, ir pieejami 45 mg flakoni.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Usgena uz kg ķermeņa masas.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir robežās no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Usgena.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Usgena.
- Pēc sākuma devas ievadīšanas nākamo devu Jūs saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām.

Kā ievadīt Usgena

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

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

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

Ja esat lietojis Usgena vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat ievadījis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Usgena, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Usgena

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

Ja pārtraucat lietot Usgena

Usgena lietošanu pārtraukt nav bīstami. Tomēr, ja Jūs pārtrauksiet 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 – to gadījumā var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

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

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

Ja Jums rodas nopietna alerģiska reakcija, ārsts var izlemt, ka turpmāk Jūs nedrīkstat lietot Usgena.

Infekcijas – to gadījumā var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

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

Usgena var pavājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var būt infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (tai skaitā tuberkuloze) vai parazīti, tai skaitā infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu

(oportūnistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir radušās oportūnistiskas galvas smadzeņu infekcijas (encefalīts, meningīts), plaušu un acu infekcijas.

Usgena lietošanas laikā Jums jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes. Tās ir:

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

Ja Jūs pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Tās var būt infekciju, piemēram, krūšu kurvja infekciju, ādas infekciju, jostas rozes vai oportūnistisku infekciju, kas var izraisīt nopietnas komplikācijas, pazīmes. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Usgena, līdz infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta ārstam arī, ja Jums ir jebkādas vaļējas brūces vai iekaisumi, jo ir iespējama to infekcija.

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

Citas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt 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.

Retāk (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- aizlikts deguns;
- asiņošana, zemādas asiņošana, sacietējumi, tūska un nieze injekcijas vietā;
- vājuma sajūta;
- plakstiņa noslīdējums un nokārušies muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”), kas parasti ir pārejoši;
- psoriāzes pārmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, kas dažkārt var būt ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- pinnes.

Reti (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt niezoši vai sāpīgi (eksfoliatīvs dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu pārmaiņas (psoriātiska eritrodermija);

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

Ļoti reti (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Usgena

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Pirms lietošanas Usgena jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (tas prasa apmēram pusstundu).
- Ja nepieciešams, atsevišķas pilnšļirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C vienu reizi ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja uzrakstiet izmešanas datumu tam paredzētajā vietā uz ārējās kastītes. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo uz kastītes uzdrukāto derīguma termiņa beigu datumu. Ja pilnšļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30°C), to nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Pilnšļirce ir jāizmet, ja tā netiek izlietota 30 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.
- Pilnšļirces nedrīkst sakratīt. Ilgstoša intensīva kratīšana var sabojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un ārējās kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķīdums ir mainījies krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas lielas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktu, “Usgena ārējais izskats un iepakojums”).
- Ja Jūs zināt vai uzskatāt, ka šīs zāles varētu būt bijušas pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Usgena ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles, kas palikušas šļircē, ir jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Usgena satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra pilnšļirce ar 0,5 ml satur 45 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 80 (E433), saharoze, ūdens injekcijām.

Usgena ārējais izskats un iepakojums

Usgena ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām, kas praktiski nesatur redzamas daļiņas. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 vienas devas 1 ml stikla pilnšļirce. Katra pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Īslande

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par ievadišanu

LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

Usgena 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

ustekinumabum

Subkutānai lietošanai

Pirms Usgena šķīduma injekcijām pilnšļircē lietošanas rūpīgi izlasiet šos lietošanas norādījumus.

Ārstēšanas sākumā veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Tomēr Jūs ar ārstu varat izlemt, ka Jūs pats varat sev injicēt Usgena. Šādā gadījumā, Jūs tiksiet apmācīts, kā injicēt Usgena. Ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu, konsultējieties ar ārstu.

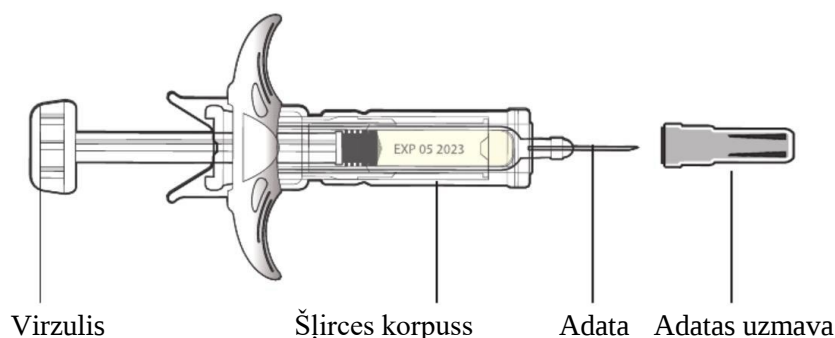
Svarīga informācija:

- tikai subkutānai lietošanai;
- nesajauciet Usgena ar citiem šķīdumiem injekcijām;
- nekratiet Usgena pilnšļirci. Tas ir tāpēc, ka kratīšana var sabojāt zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir intensīvi sakratītas. Iegūstiet jaunu pilnšļirci.

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

- pilnšļircu skaits un stiprums ir pareizs:
 - o ja Jums lietojamā deva ir 45 mg, Jūs saņemsiet vienu Usgena 45 mg pilnšļirci;
 - o ja Jums lietojamā deva ir 90 mg, Jūs saņemsiet divas Usgena 45 mg pilnšļirci un Jums būs jāveic sev divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas vietas šo injekciju veikšanai (piemēram, vienu injekciju labajā augšstilbā un otru injekciju kreisajā augšstilbā) un veiciet injekcijas vienu pēc otras;
- tās ir pareizās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšļircē ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens un praktiski bez redzamām daļiņām;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.
- Pirms lietošanas Usgena jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram pusstundu).

1. attēlā parādīts, kā izskatās Usgena pilnšļirce.



1. attēls.

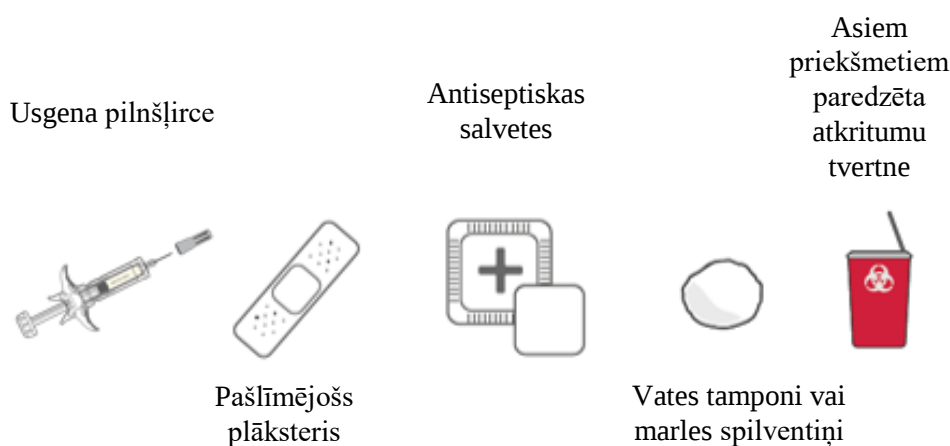
1. Sagatavojiet materiālus

Savāciet nepieciešamos materiālus, lai sagatavotos un veiktu savu injekciju. Jums būs nepieciešams:

- antiseptiskas salvetes;
- vates tamponi vai marles spilventiņi;
- pašlīmējošs plāksteris;
- Jums nozīmētā Usgena deva (skatīt 1. attēlu);

- necaurdurama, asiem priekšmetiem paredzēta atkritumu tvertne (nav iekļauta iepakojumā). Skatīt 2. attēlu.

Savāciet visu vienuviet un nolieciet uz tīras virsmas.

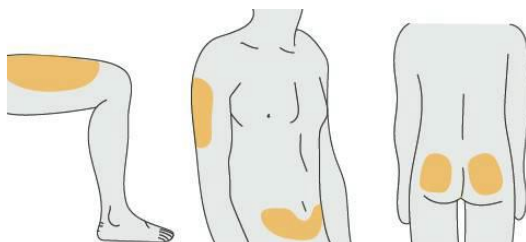


2. attēls.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 3. attēlu).

- Usgena ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Izvēlieties injekcijas vietu. Labas vietas injekcijām ir augšstilba augšdaļa (kājas), sēžamvieta vai nabas apvidus (vēders) vismaz 5 cm attālumā no nabas.
- Ja injekciju veic aprūpētājs, var izmantot arī augšdelmu ārējo zonu (skatīt 3. attēlu).
- Katrai injekcijai izmantojiet citu injekcijas vietu. Neveiciet injekciju ādas zonā, kas ir jutīga, cietusi no sasituma, sarkana vai cieta.



Ieteicamās injekcijas vietas ir dzeltenā krāsā.

3. attēls.

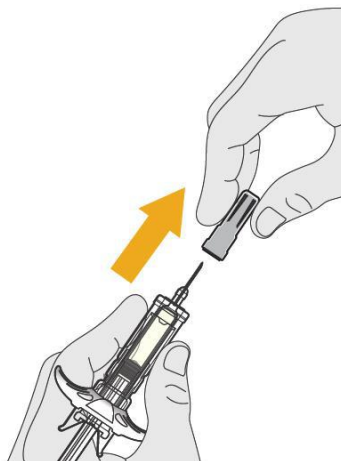
Sagatavojiet injekcijas vietu.

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Vietā, kur plānojat veikt injekciju, notīriet ādu ar antiseptisku salveti.
- Pirms injekcijas vairs nepieskarieties šai vietai. Pirms injekcijas ļaujiet ādai nožūt.
- Nevēdiniet un nepūtiet uz notīrītās vietas.
- Neinjicējiet caur apģērbu.

3. Noņemiet adatas uzmavu (skatīt 4. attēlu)

- Kad esat gatavs injicēt Usgena, noņemiet adatas uzmavu.
- Noņemot adatas uzmavu, nepieskarieties virzulum.
- Ar vienu roku turiet pilnšļirces korpusu un taisnā virzienā noņemiet adatas uzmavu (skatīt 4. attēlu).
- Izmetiet adatas uzmavu miskastē. Neuzlieciet uzmavu atpakaļ.
- Jūs varētu arī redzēt šķīduma pilienu adatas galā. Tas ir normāli.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties nekam citam.

- Pēc adatas uzmavas noņemšanas nekavējoties injicējiet devu.

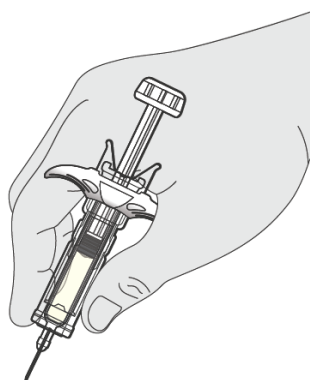


4. attēls.

4. Injicējiet devu

Satveriet šļirci:

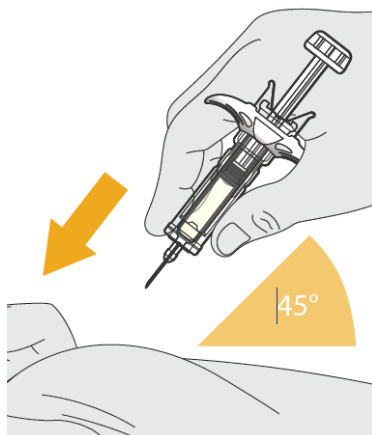
- turiet pilnšļirces korpusu ar vienu roku starp īkšķi un rādītājpirkstu (skatīt 5. attēlu);
- nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nokritusi bez adatas uzmavas. Ja tā notiek, lūdzu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu norādījumus par turpmāku rīcību;
- nekad nevelciet atpakaļ virzuli.



5. attēls.

Satveriet ādu un ievietojiet adatu:

- ar otru roku viegli saspiediet notīrīto ādas laukumu. Turiet stingri;
- ar ātru, šautriņu mešanai līdzīgu kustību ieduriet adatu saspīestajā ādā aptuveni 45 grādu leņķī (skatīt 6. attēlu).



6. attēls.

Injicējiet zāles:

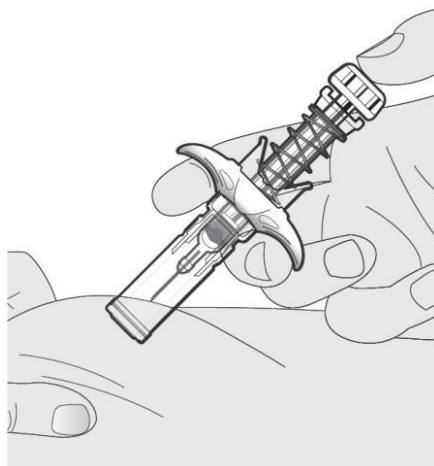
- injicējiet visu šķīdumu, izmantojot īkšķi, lai nospiestu virzuli līdz galam, līdz pilnšļirce ir tukša (skatīt 7. attēlu).



7. attēls.

Ļaujiet adai ievilkties:

- kad virzulis ir nospiests līdz galam, turpiniet uzturēt spiedienu uz virzuļa galvu. Izņemiet adatu no ādas un atlaidiet ādu;
- lēnām noņemiet īkšķi no virzuļa galvas. Virzulis virzīsies uz augšu kopā ar Jūsu pirkstu un ievilks adatu adatas aizsargā (skatīt 8. attēlu).



8. attēls.

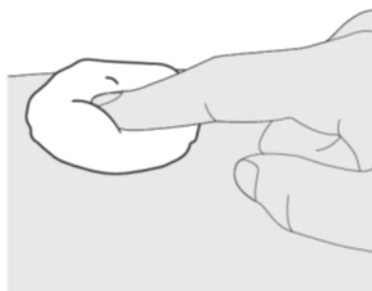
5. Pēc injekcijas

Pēc injekcijas pabeigšanas uz dažām sekundēm injekcijās vietā uz ādas piespiediet vates tamponu vai marles spilventiņu (skatīt 9. attēlu).

Injekcijas vietā var būt novērojama neliela asiņošana. Tas ir normāli.

Neberziet ādu injekcijas vietā.

Ja nepieciešams, Jūs varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu pašlīmējošu plāksteri.



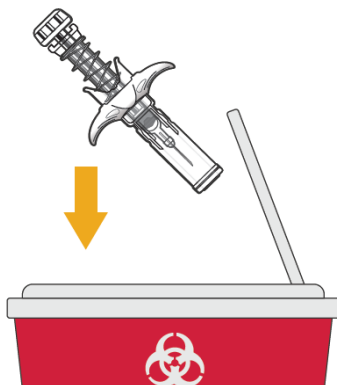
9. attēls.

6. Izmešana

Uzreiz pēc lietošanas izmetiet izlietotās šļirces necaurduramā tvertnē, piemēram, asiem priekšmetiem paredzētā atkritumu tvertnē saskaņā ar vietējiem noteikumiem. Neizmetiet (neiznīciniet) izmantotās šļirces sadzīves atkritumos (skatiet 10. attēlu).

Izmetiet antiseptiskās salvetes, vates tamponu vai marles spilventiņu un iepakojumu savā atkritumu konteinerā.

Nekad neizmantojiet šļirci atkārtoti sava drošuma un veselības, kā arī citu cilvēku drošuma dēļ.



10. attēls.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē *ustekinumabum*

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles. Ja Jūs esat māte, tēvs vai aprūpētājs, kurš Usgena ievadīs bērnam, rūpīgi izlasiet šo informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Usgena un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Usgena

Usgena satur aktīvo vielu “ustekinumabu”, kas ir monoklonāla antivielā. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas organismā atpazīst noteiktas olbaltumvielas un specifiski saistās ar tām.

Usgena pieder zāļu grupai, ko sauc par “imūnsupresantiem”. Šo zāļu iedarbība daļēji novājina imūno sistēmu.

Kādam nolūkam lieto Usgena

Usgena lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

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

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas slimība. Tā izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Usgena samazinās iekaisumu un pārējās šīs slimības pazīmes.

Usgena lieto pieaugušajiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi, kuri nevar lietot ciklosporīnu vai metotreksātu vai saņemt fototerapiju, kā arī gadījumos, kad šie ārstēšanas veidi nav efektīvi.

Usgena lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi, kuri nepanes fototerapiju vai cita veida sistēmisku terapiju, kā arī gadījumos, kad šie ārstēšanas veidi nav efektīvi.

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, ko parasti pavada psoriāze. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, lietojot šīs zāles, Jums var nozīmēt Usgena, lai:

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

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, lietojot šīs zāles, vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var nozīmēt Usgena, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

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

2. Kas Jums jāzina pirms Usgena lietošanas

Nelietojiet Usgena šādos gadījumos:

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

Ja Jūs neesat pārlicināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Pirms katras ārstēšanas reizes ārsts novērtēs Jūsu veselības stāvokli. Pārlicinieties, ka esat pastāstījis ārstam pirms katras ārstēšanas reizes par visām Jūsu slimībām. Pastāstiet ārstam, ja nesen esat ticies ar kādu, kuram varētu būt tuberkuloze. Pirms Usgena lietošanas ārsts Jūs izmeklēs, kā arī veiks tuberkulozes pārbaudes. Ja ārstam šķitīs, ka Jums ir iespējama tuberkuloze, Jums var nozīmēt zāles tās ārstēšanai.

Novērojiet, vai Jums nerodas nopietnas blakusparādības

Usgena lietošana var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā alerģiskas reakcijas un infekcijas. Usgena lietošanas laikā Jums jānovēro, vai nerodas dažu slimību pazīmes. Pilnīgu šo blakusparādību uzskaitījumu skatīt 4. punkta sadaļā “Nopietnas blakusparādības”.

Pirms Usgena lietošanas pastāstiet ārstam:

- **ja Jums jebkad agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret Usgena.** Ja Jūs neesat pārlicināts, konsultējieties ar ārstu;
- **ja Jums jebkad agrāk ir bijis jebkāds vēža veids**, jo imūno sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, Usgena, daļēji novājina imūno sistēmu. Tas var palielināt vēža attīstības risku;
- **ja psoriāze Jums ir ārstēta ar citām bioloģiskas izcelsmes zālēm (no bioloģiskiem avotiem iegūtām zālēm, kas parasti tiek ievadītas injekcijas veidā)**, jo var palielināties vēža attīstības risks;
- **ja Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;**
- **ja Jums ir jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajos vai normālas ādas laukumos;**
- **ja psoriāze un/vai psoriātisks artrīts Jums tiek ārstēts jebkādā citā veidā**, piemēram, ar citu imūno sistēmu nomācošu līdzekli vai ar fototerapijas palīdzību (kad Jūsu ķermenis tiek apstarots ar noteikta veida ultravioleto (UV) starojumu). Šie ārstēšanas veidi arī var daļēji

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

- **ja Jums pašlaik vai jebkad agrāk ir izdarītas injekcijas alerģiju ārstēšanai**, jo nav zināms, vai Usgena var to ietekmēt;
- **ja Jūs esat 65 gadus vecs vai vecāks**, jo Jums var būt palielināts infekciju rašanās risks.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Usgena lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažiem pacientiem ustekinumaba terapijas laikā ir radušās sistēmas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, kas ietver ādas sistēmas sarkano vilkēdi vai sistēmas sarkanai 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 rodas vienlaikus ar locītavu sāpēm, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

Usgena lietošana nav ieteicama bērniem ar psoriāzi vecumā līdz 6 gadiem vai bērniem un pusaudžiem ar psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlainais kolīts vecumā līdz 18 gadiem, jo šajā vecuma grupā tā lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Usgena

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- ja Jums nesen ir bijusi vai ir paredzēta vakcinācija. Usgena lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar noteikta veida vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena, pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu, tai skaitā dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu (tiek veikta pret tuberkulozi), pastāstiet sava bērna ārstam, ka Jūs esat ārstēta ar Usgena. Ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi Usgena, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vakcīnām, 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, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav novērots palielināts iedzimtu defektu risks, tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota, tādēļ grūtniecības laikā ieteicams izvairīties no Usgena lietošanas.
- Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un Jums jāizmanto atbilstoša kontracepcija laikā, kamēr lietojat Usgena un vismaz 15 nedēļas pēc Usgena lietošanas beigām.
- Ustekinumabs var nokļūt vēl nedzimušajā bērņā, šķērsojot placentas barjeru. Ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena, Jūsu bērnam ir iespējams lielāks infekcijas attīstības risks.
- Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkāda vakcīna, ir svarīgi informēt Jūsu bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus, ka grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Usgena. Ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi Usgena, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc bērna piedzimšanas viņam nav ieteicams veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām, piemēram, BCG vakcīnu (tiek veikta pret tuberkulozi), ja vien Jūsu bērna ārsts nav ieteicis citādi.

- Ustekinumabs ļoti nelielā daudzumā var izdalīties mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Kopā ar ārstu Jums jāizlemj par to, vai barot bērnu ar krūti, vai lietot Usgena – vienlaikus to darīt nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Usgena satur polisorbātu 80

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

3. Kā lietot Usgena

Usgena ir paredzēts lietošanai tādu ārstu virsvadībā un uzraudzībā, kuriem ir pieredze tādu stāvokļu diagnosticēšanā un ārstēšanā, kuru gadījumā Usgena ir indicēts.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam. Pārrunājiēt ar ārstu, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad būs jāierodas uz pārbaudes vizītiēm.

Cik daudz Usgena jāievada

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

18 gadus veci un vecāki pieaugušie

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

- Ieteicamā sākuma deva ir 45 mg Usgena. Pacienti ar ķermeņa masu lielāku par 100 kilogramiem (kg) terapiju 45 mg vietā var uzsākt ar 90 mg devu.
- Pēc sākuma devas ievadīšanas nākamā deva Jums būs jāievada pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām. Turpmākās devas parasti ir tikpat lielas kā sākuma devas.

Krona slimība vai čūlainais kolīts

- Ārstēšanas laikā pirmo Usgena devu (aptuveni 6 mg/kg) Jums ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usgena devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, un tad ik pēc 12 nedēļām, ievadot injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas 90 mg Usgena var ievadīt ik pēc 8 nedēļām. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

6 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži

Psoriāze

- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, tai skaitā Usgena daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Bērniem, kuriem jāsaņem mazāk par pilnu 45 mg devu, ir pieejami 45 mg flakoni.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Usgena uz kg ķermeņa masas.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir robežās no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Usgena.
- Ja Jūsu ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Usgena.
- Pēc sākuma devas ievadīšanas nākamo devu Jūs saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām.

Kā ievadīt Usgena

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

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

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

Ja esat lietojis Usgena vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat ievadījis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Usgena, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Usgena

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

Ja pārtraucat lietot Usgena

Usgena lietošanu pārtraukt nav bīstami. Tomēr, ja Jūs pārtrauksiet 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 – to gadījumā var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai zvaniet neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestam.

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

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

Ja Jums rodas nopietna alerģiska reakcija, ārsts var izlemt, ka turpmāk Jūs nedrīkstat lietot Usgena.

Infekcijas – to gadījumā var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

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

Usgena var pavājināt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var būt infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (tai skaitā tuberkuloze) vai parazīti, tai skaitā infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu

(oportūnistiskas infekcijas). Ziņots, ka ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ir radušās oportūnistiskas galvas smadzeņu infekcijas (encefalīts, meningīts), plaušu un acu infekcijas.

Usgena lietošanas laikā Jums jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes. Tās ir:

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

Ja Jūs pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Tās var būt infekciju, piemēram, krūšu kurvja infekciju, ādas infekciju, jostas rozes vai oportūnistisku infekciju, kas var izraisīt nopietnas komplikācijas, pazīmes. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda infekcija, kas nepāriet vai turpina atkārtoties. Ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Usgena, līdz infekcija nav izzudusi. Jums jāpastāsta ārstam arī, ja Jums ir jebkādas vaļējas brūces vai iekaisumi, jo ir iespējama to infekcija.

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

Citas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt 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.

Retāk (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- aizlikts deguns;
- asiņošana, zemādas asiņošana, sacietējumi, tūska un nieze injekcijas vietā;
- vājuma sajūta;
- plakstiņa noslīdējums un nokārušies muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”), kas parasti ir pārejoši;
- psoriāzes pārmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem dzelteniem vai baltiem pūslīšiem uz ādas, kas dažkārt var būt ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- pinnes.

Reti (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt niezoši vai sāpīgi (eksfoliatīvs dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt rodas kā dabiskas norises psoriāzes simptomu pārmaiņas (psoriātiska eritrodermija);

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

Ļoti reti (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Usgena

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Pirms lietošanas Usgena jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (tas prasa apmēram pusstundu).
- Ja nepieciešams, atsevišķas pilnšļirces drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā līdz 30°C vienu reizi ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Pēc izņemšanas no ledusskapja uzrakstiet izmešanas datumu tam paredzētajā vietā uz ārējās kastītes. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo uz kastītes uzdrukāto derīguma termiņa beigu datumu. Ja pilnšļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30°C), to nedrīkst novietot atpakaļ ledusskapī. Pilnšļirce ir jāizmet, ja tā netiek izlietota 30 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kas iestājas vispirms.
- Pilnšļirces nedrīkst sakratīt. Ilgstoša intensīva kratīšana var sabojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un ārējās kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja šķīdums ir mainījies krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas lielas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktu, “Usgena ārējais izskats un iepakojums”).
- Ja Jūs zināt vai uzskatāt, ka šīs zāles varētu būt bijušas pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Usgena ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles, kas palikušas šļircē, ir jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Usgena satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra pilnšļirce ar 1 ml satur 90 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 80 (E433), saharoze, ūdens injekcijām.

Usgena ārējais izskats un iepakojums

Usgena ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām, kas praktiski nesatur redzamas daļiņas. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 vai 2 vienas devas 1 ml stikla pilnšļirce(s). Katra pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba 1 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Īslande

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par ievadišanu

LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

Usgena 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ustekinumabum

Subkutānai lietošanai

Pirms Usgena šķīduma injekcijām pilnšļircē lietošanas rūpīgi izlasiet šos lietošanas norādījumus.

Ārstēšanas sākumā veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Tomēr Jūs ar ārstu varat izlemt, ka Jūs pats varat sev injicēt Usgena. Šādā gadījumā, Jūs tiksiet apmācīts, kā injicēt Usgena. Ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu, konsultējieties ar ārstu.

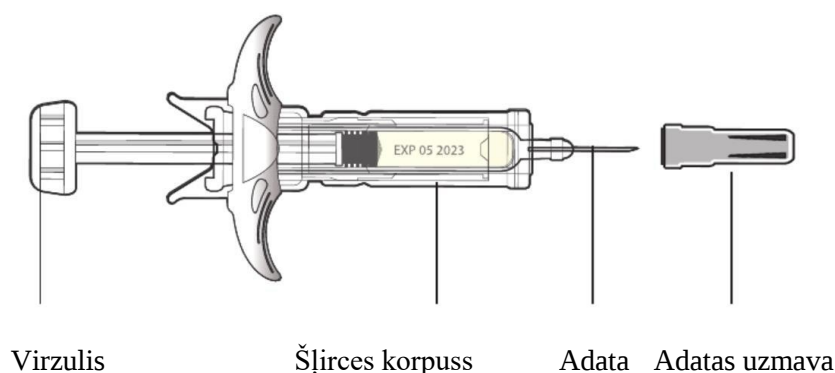
Svarīga informācija:

- tikai subkutānai lietošanai;
- nesajauciet Usgena ar citiem šķīdumiem injekcijām;
- nekratiet Usgena pilnšļirci. Tas ir tāpēc, ka kratīšana var sabojāt zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir intensīvi sakratītas. Iegūstiet jaunu pilnšļirci.

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

- pilnšļircu skaits un stiprums ir pareizs:
 - o ja Jums lietojamā deva ir 90 mg, Jūs saņemsiet vienu Usgena 90 mg pilnšļirci;
- tās ir pareizās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšļircē ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens un praktiski bez redzamām daļiņām;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.
- Pirms lietošanas Usgena jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram pusstundu).

1. attēlā parādīts, kā izskatās Usgena pilnšļirce.



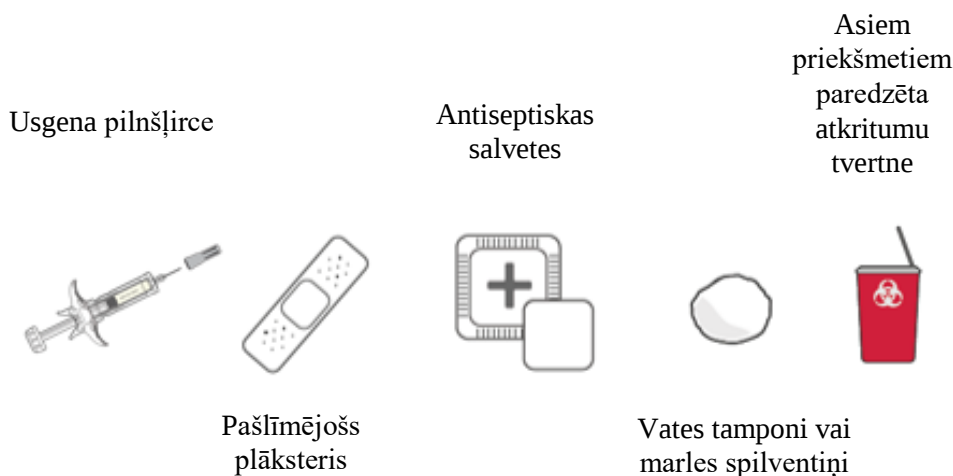
1. attēls.

1. Sagatavojiet materiālus

Savāciet nepieciešamos materiālus, lai sagatavotos un veiktu savu injekciju. Jums būs nepieciešams:

- antiseptiskas salvetes;
- vates tamponi vai marles spilventiņi;
- pašlīmējošs plāksteris;
- Jums nozīmētā Usgena deva (skatīt 1. attēlu);
- necaurdurama, asiem priekšmetiem paredzēta atkritumu tvertne (nav iekļauta iepakojumā). Skatīt 2. attēlu.

Savāciet visu vienuviet un nolieciet uz tīras virsmas.

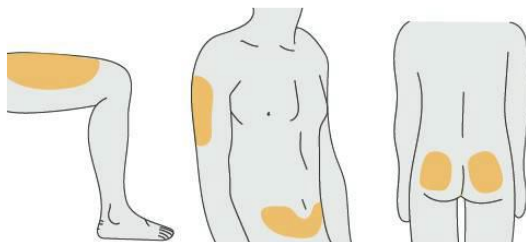


2. attēls.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 3. attēlu).

- Usgena ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Izvēlieties injekcijas vietu. Labas vietas injekcijām ir augšstilba augšdaļa (kājas), sēžamvieta vai nabas apvidus (vēders) vismaz 5 cm attālumā no nabas.
- Ja injekciju veic aprūpētājs, var izmantot arī augšdelmu ārējo zonu (skatīt 3. attēlu).
- Katrai injekcijai izmantojiet citu injekcijas vietu. Neveiciet injekciju ādas zonā, kas ir jutīga, cietusi no sasituma, sarkana vai cieta.



Ieteicamās injekcijas vietas ir dzeltenā krāsā.

3. attēls.

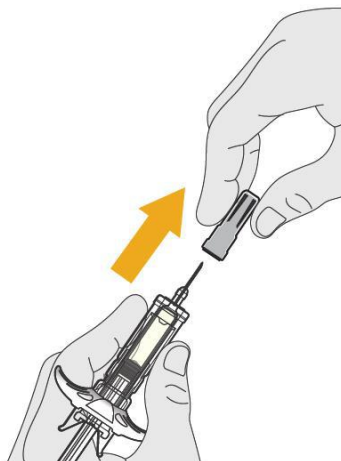
Sagatavojiet injekcijas vietu.

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Vietā, kur plānojat veikt injekciju, notīriet ādu ar antiseptisku salveti.
- Pirms injekcijas vairs nepieskarieties šai vietai. Pirms injekcijas ļaujiet ādai nožūt.
- Nevēdiniet un nepūtiet uz notīrītās vietas.
- Neinjicējiet caur apģērbu.

3. Noņemiet adatas uzmavu (skatīt 4. attēlu)

- Kad esat gatavs injicēt Usgena, noņemiet adatas uzmavu.
- Noņemot adatas uzmavu, nepieskarieties virzulim.
- Ar vienu roku turiet pilnšļirces korpusu un taisnā virzienā noņemiet adatas uzmavu (skatīt 4. attēlu).
- Izmetiet adatas uzmavu miskastē. Neuzlieciet uzmavu atpakaļ.
- Jūs varētu arī redzēt šķīduma pilienu adatas galā. Tas ir normāli.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties nekam citam.

- Pēc adatas uzmavas noņemšanas nekavējoties injicējiet devu.

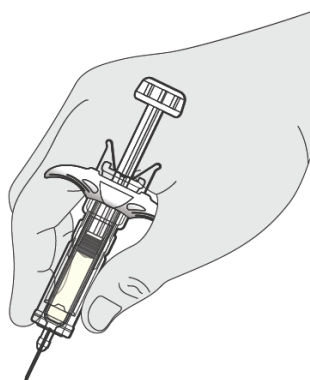


4. attēls.

4. Injicējiet devu

Satveriet šļirci:

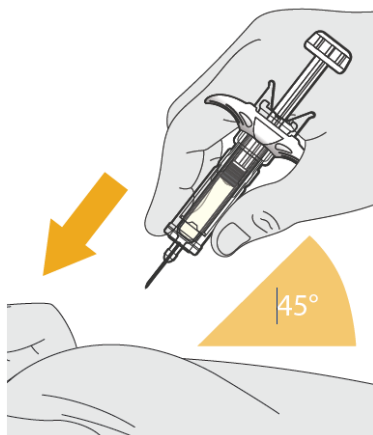
- turiet pilnšļirces korpusu ar vienu roku starp īkšķi un rādītājpirkstu (skatīt 5. attēlu);
- nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nokritusi bez adatas uzmavas. Ja tā notiek, lūdzu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu norādījumus par turpmāku rīcību;
- nekad nevelciet atpakaļ virzuli.



5. attēls.

Satveriet ādu un ievietojiet adatu:

- ar otru roku viegli saspiediet notīrīto ādas laukumu. Turiet stingri;
- ar ātru, šautriņu mešanai līdzīgu kustību ieduriet adatu saspīestajā ādā aptuveni 45 grādu leņķī (skatīt 6. attēlu).



6. attēls.

Injicējiet zāles:

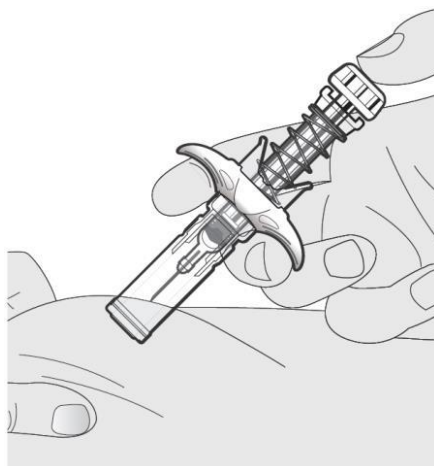
- injicējiet visu šķīdumu, izmantojot īkšķi, lai nospiestu virzuli līdz galam, līdz pilnšļirce ir tukša (skatīt 7. attēlu).



7. attēls.

Ļaujiet adai ievilkties:

- kad virzulis ir nospiests līdz galam, turpiniet uzturēt spiedienu uz virzuļa galvu. Izņemiet adatu no ādas un atlaidiet ādu;
- lēnām noņemiet īkšķi no virzuļa galvas. Virzulis virzīsies uz augšu kopā ar Jūsu pirkstu un ievilks adatu adatas aizsargā (skatīt 8. attēlu).



8. attēls.

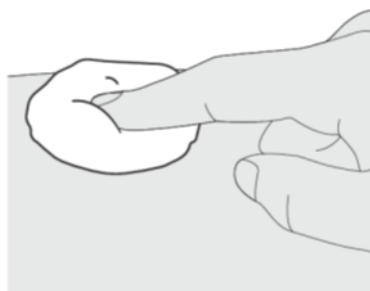
5. Pēc injekcijas

Pēc injekcijas pabeigšanas uz dažām sekundēm injekcijās vietā uz ādas piespiediet vates tamponu vai marles spilventiņu (skatīt 9. attēlu).

Injekcijas vietā var būt novērojama neliela asiņošana. Tas ir normāli.

Neberziet ādu injekcijas vietā.

Ja nepieciešams, Jūs varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu pašlīmējošu plāksteri.



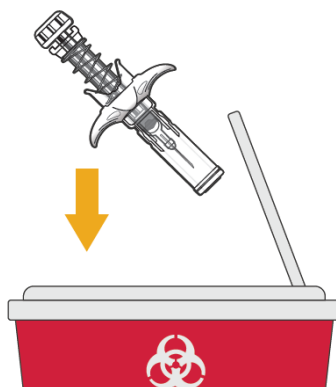
9. attēls.

6. Izmešana

Uzreiz pēc lietošanas izmetiet izlietotās šļirces necaurduramā tvertnē, piemēram, asiem priekšmetiem paredzētā atkritumu tvertnē saskaņā ar vietējiem noteikumiem. Neizmetiet (neiznīciniet) izmantotās šļirces sadzīves atkritumos (skatiet 10. attēlu).

Izmetiet antiseptiskās salvetes, vates tamponu vai marles spilventiņu un iepakojumu savā atkritumu konteinerā.

Nekad neizmantojiet šļirci atkārtoti sava drošuma un veselības, kā arī citu cilvēku drošuma dēļ.



10. attēls.