I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usymro 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Ustekinumabs ir pilnībā cilvēka IgG1κ monoklonāla antiviela, kas iegūta no Ķīnas kāmju olnīcu (CHO) šūnu līnijas, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Polisorbāta saturs
Polisorbāta 80 saturs Usymro 130 mg koncentrāta šķīduma pagatavošanai ir 0,40 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ar pH 5,7-6,3 un osmolalitāti 260-340 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krona slimība pieaugušajiem

Usymro ir paredzēts pieaugušu pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību ārstēšanai, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz parasto terapiju vai TNFα antagonistu, zudusi atbildes reakcija vai kuri nepanes parasto terapiju vai TNFα antagonistu.

Krona slimība pediatriskiem pacientiem

Usymro ir paredzēts vidēji smagas līdz smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz parasto vai bioloģisko terapiju vai kuri to nepanesa.

Čūlainais kolīts

Usymro ir parerdzēts pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju vai bioloģiskajiem līdzekļiem, atbildes reakcija uz tiem ir zudusi vai kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Usymro koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošana ir paredzēta Krona slimības vai čūlainā kolīta diagnosticēšanā un ārstēšanā pieredzējušu ārstu vadībā un uzraudzībā.
Usymro koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst lietot tikai intravenozai indukcijas devai.

Devas

Krona slimība un čūlainais kolīts
Ārstēšana ar Usymro jāuzsāk ar vienreizēju intravenozu devu, atbilstoši ķermeņa masai. Infūziju šķīdumam jāsastāv no 1. tabulā norādītā Usymro 130 mg flakonu skaita (sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

1. tabula. Usymro sākotnējā intravenozā deva

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

[a] Apmēram 6 mg/kg

Pirmā subkutāna deva jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas ievadīšanas. Turpmākās subkutānas dozēšanas shēmu skatīt Usymro šķīduma injekcijām (flakonos) un šķīduma injekcijām pilnšļircē zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Gados vecāki pacienti
Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi
Usymro šajās pacientu grupās nav pētīts. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija
Krona slimība bērniem (no 2 gadu vecuma)
Pacienti ar ķermeņa masu līdz 40 kg (deva noteikta, pamatojoties uz ĶVL)
Ārstēšana jāsāk ar vienreizēju intravenozu (i.v.) devu, kuras lielums ir noteikts, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL), skatīt 2. tabulu. Infūzijas šķīdumu veido infūzijas šķīduma tilpums, kas iegūts no kopējā Usymro 130 mg flakonu skaita, kas norādīts 2. tabulā.

2. tabula. Sākotnējā intravenozā Usymro deva

ĶVL diapazons (m^2) laikā, kad pacientam tiek ievadīta deva Ķermeņa masa < 40 kg	Ieteicamā deva (mg)	Infūzijas šķīduma tilpums (ml)	130 mg flakonu skaits
0,40 līdz < 0,62	130 mg	26 ml	1 flakons
0,62 līdz < 0,95	200 mg	40 ml	2 flakoni
0,95 līdz < 1,25	260 mg	52 ml	2 flakoni
⩾ 1,25	325 mg	65 ml	3 flakoni

Pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (deva noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu)
Usymro terapija jāuzsāk ar vienreizēju intravenozu devu, atbilstoši ķermeņa masai. Infūziju šķīdums jāsagatavo, izmantojot 3. tabulā norādīto Usymro 130 mg flakonu skaitu (sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

3. tabula. Usymro sākotnējā intravenozā deva

Pacienta ķermeņa masa devas ievadīšanas brīdī	Ieteicamā deva [a]	130 mg flakonu skaits
≥ 40 kg līdz ≤ 55 kg	260 mg	2

> 55 kg līdz ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Apmēram 6 mg/kg

Pirmā subkutānā deva jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas ievadīšanas. Turpmākās subkutānas dozēšanas shēmu skatīt Usymro šķīduma injekcijām (flakonos) un šķīduma injekcijām pilnšļircē zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Usymro drošums un efektivitāte Krona slimības ārstēšanā pediatriskiem pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem un kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg vēl nav noteikta. Dati nav pieejami.

Čūlainais kolīts bērniem
Usymro drošums un efektivitāte, ārstējot čūlaino kolītu pediatriskiem pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Usymro 130 mg ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tas jāievada vismaz vienas stundas laikā. Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Infekcijas
Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku un atkārtoti aktivizēt latentas infekcijas. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā pacientiem ar psoriāzi, pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, novērotas nopietnas baktēriju, sēnīšu un vīrusu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot tuberkulozes reaktivāciju, citām oportūnistiskām bakteriālām infekcijām (ieskaitot netipisku mikobaktēriju infekciju, listēriju izraisītu meningītu, legionellu izraisītu pneimoniju un nokardiozi), oportūnistiskām sēnīšu infekcijām, oportūnistiskām vīrusu infekcijām (ieskaitot 2. tipa *herpes simplex* izraisītu encefalītu) un parazitārām infekcijām (ieskaitot acu toksoplazmozi).

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

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Usymro pacienti jānovērtē attiecībā uz tuberkulozes infekciju. Usymro nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms Usymro lietošanas jāuzsāk latentas tuberkulozes infekcijas ārstēšana. Pirms Usymro lietošanas uzsākšanas jāapsver arī prettuberkulozes terapija pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nav iespējams apstiprināt atbilstošu ārstēšanas kursu. Pacienti, kuri saņem Usymro, rūpīgi jānovēro, vai ārstēšanas laikā un pēc tās nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi.

Pacientiem jānorāda meklēt medicīnisko palīdzību, ja rodas infekcijas pazīmes vai simptomi. Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, pacients rūpīgi jāuzrauga un Usymro nedrīkst ievadīt, kamēr infekcija nav izzudusi.

Ļaundabīgi audzēji
Tādi imūnsupresanti kā ustekinumabs var paaugstināt ļaundabīgu audzēju risku. Dažiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma ustekinumabu, un pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā pacientiem ar psoriāzi attīstījās ādas un ne-ādas ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ļaundabīgo audzēju risks var būt augstāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības laikā ir ārstēti ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

Pētījumi, kas ietvertu pacientus ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē, vai kuros pacientiem tiktu turpināta ārstēšana, kuriem ustekinumaba lietošanas laikā attīstās ļaundabīgs audzējs, nav veikti. Tādēļ, apsverot Usymro lietošanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Visi pacientiem, īpaši pacienti pēc 60 gadu vecuma, pacienti ar ilgstošu imūnsupresantu terapiju anamnēzē vai pacienti, kuriem anamnēzē ir bijusi ārstēšana ar PUVA, jānovēro attiecībā uz ādas vēža rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sistēmiskās un elpceļu paaugstinātas jutības reakcijas
Ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām pēcreģistrācijas periodā, dažos gadījumos vairākas dienas pēc ārstēšanas ir radusies anafilakse un angioedēma. Ja rodas anafilaktiska vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, jāuzsāk atbilstoša terapija un jāpārtrauc Usymro lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos tika novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ziņots par nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas uz infūziju, pēcreģistrācijas periodā. Ja novēro nopietnu vai dzīvībai bīstamu reakciju, jāuzsāk atbilstoša terapija un jāpārtrauc ustekinumaba lietošana.

Ustekinumaba pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par alerģiska alveolīta, eozinofilās pneimonijas un neinfekciozas organizējošas pneimonijas gadījumiem. Klīniskās izpausmes ietvēra klepu, aizdusu un intersticiālus infiltrātus pēc vienas līdz trim devām. Nopietni iznākumi ietvēra elpošanas mazspēju un ilgstošu hospitalizāciju. Ziņots par uzlabošanos pēc ustekinumaba lietošanas pārtraukšanas un dažos gadījumos arī kortikosteroīdu ievadīšanas. Ja infekcija ir izslēgta un diagnoze apstiprināta, pārtrauciet ustekinumaba lietošanu un uzsāciet atbilstošu ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulāri notikumi
Pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā pacientiem ar psoriāzi, kas tika pakļauti ustekinumaba iedarbībai, novēroti kardiovaskulāri notikumi, ieskaitot miokarda infarktu un cerebrovaskulārus traucējumus. Ārstēšanas laikā ar ustekinumabu regulāri jāizvērtē kardiovaskulāro slimību riska faktori.

Vakcinācija
Dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (tādas kā *Bacillus of Calmette* un *Guérin* (BCG)) ieteicams nelietot vienlaicīgi ar Usymro. Specifiski pētījumi pacientiem, kuri nesen saņēmuši dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas, nav veikti. Dati par infekcijas sekundāru pārnešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, nav pieejami. Pirms vakcinācijas ar dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnu ārstēšana ar Usymro jāpārtrauc vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās devas, un to var atsākt ne ātrāk kā vismaz 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Zāļu parakstītājiem jāiepazīstas ar konkrētās vakcīnas zāļu aprakstu, lai iegūtu papildu informāciju un norādījumus par vienlaicīgu imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu pēc vakcinācijas.

Dzīvu vakcīnu (tādu kā BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav ieteicama divpadsmit mēnešus pēc piedzimšanas vai līdz brīdim, kad ustekinumaba līmenis zīdaiņiem serumā nav nosakāms (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdainim ir skaidrs klīnisks ieguvums un viņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms, var apsvērt agrāku dzīvas vakcīnas ievadīšanu.

Pacienti, kuri saņem Usymro, var vienlaicīgi saņemt inaktivētas vai nedzīvas vakcīnas.

Ilgstoša ārstēšana ar Usymro nenomāc humorālo imūnreakciju uz pneimokoku polisaharīdu vai

stingumkrampju vakcīnām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga imūnsupresīva terapija
Psoriāzes pētījumos ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar imūnsupresantiem, ieskaitot bioloģiskos līdzekļus, vai fototerapiju, nav novērtēta. Psoriātiskā artrīta pētījumos metotreksāta vienlaicīga lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresantu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Jāievēro piesardzība, apsverot citu imūnsupresantu un Usymro vienlaicīgu lietošanu vai pārejot no citiem imūnsupresīviem bioloģiskiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnterapija
Ustekinumabs nav novērtēts pacientiem, kuriem veikta alerģijas imūnterapija. Nav zināms, vai Usymro var ietekmēt alerģijas imūnterapiju.

Nopietni ādas stāvokļi
Pēc ārstēšanas ar ustekinumabu pacientiem ar psoriāzi ziņots par eksfoliatīvu dermatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar perēkļveida psoriāzi slimības dabiskās norises gaitā var attīstīties eritrodermiskā psoriāze ar simptomiem, kas var klīniski neatšķirties no eksfoliatīvā dermatīta. Pacienta psoriāzes uzraudzības ietvaros ārstiem uzmanīgi jāseko eritrodermiskās psoriāzes vai eksfoliatīvā dermatīta simptomiem. Ja šie simptomi rodas, jāuzsāk atbilstoša terapija. Usymro lietošana jāpārtrauc, ja ir aizdomas par reakciju uz zālēm.

Ar vilkēdi saistīti stāvokļi
Pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, ziņots par ar vilkēdi saistītu stāvokļu gadījumiem, ieskaitot ādas sarkano vilkēdi un vilkēdei līdzīgu sindromu. Ja rodas bojājumi, īpaši saules iedarbībai pakļautās ādas vietās vai, ja tos pavada artralģija, pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja ar vilkēdi saistīta stāvokļa diagnoze tiek apstiprināta, ustekinumaba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Īpašas populācijas
Gados vecāki cilvēki
Vispārīgas efektivitātes vai drošuma atšķirības pacientiem vecumā no 65 gadiem, kuri saņēma ustekinumabu, klīniskajos pētījumos ar apstiprinātām indikācijām netika novērotas, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tomēr pacientu skaits pēc 65 gadu vecuma nav pietiekams, lai noteiktu, vai viņu atbildes reakcija atšķiras no tās, kas novērota jaunākiem pacientiem. Tā kā gados vecāku cilvēku populācijā ir lielāka infekciju sastopamība, gados vecāku cilvēku ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Usymro satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, − būtībā tas ir "nātriju nesaturošs". Tomēr Usymro atšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro kontrolētu nātrija diētu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Šīs zāles satur 10,4 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 130 mg/26 ml flakonā, kas atbilst 0,40 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar Usymro.

Dzīvu vakcīnu (tādu kā BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav ieteicama divpadsmit mēnešus pēc piedzimšanas vai līdz brīdim, kad ustekinumaba līmenis zīdaiņiem serumā nav nosakāms (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdainim ir skaidrs klīnisks ieguvums un viņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms, var apsvērt agrāku dzīvas vakcīnas ievadīšanu.

3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzēs pacientiem ar psoriāzi tika pētīta visbiežāk vienlaikus lietoto zāļu (ieskaitot paracetamolu, ibuprofēnu, acetilsalicilskābi, metformīnu,

atorvastatīnu, levotiroksīnu) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaikus lietotajām zālēm nebija. Šīs analīzes pamatā bija tas, ka vismaz 100 pacienti (> 5% no pētītās populācijas) vienlaikus tika ārstēti ar šīm zālēm vismaz 90% no pētījuma perioda. Ustekinumaba farmakokinētiku neietekmēja metotreksāta, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL), 6-merkaptopurīna, azatioprīna un perorālo kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana pacientiem ar psoriātisko artrītu, Krona slimību vai čūlainu kolītu vai iepriekšēju anti-TNFα līdzekļu iedarbību pacientiem ar psoriātisku artrītu vai Krona slimību vai iepriekšēja bioloģisko līdzekļu (t.i., anti-TNFα līdzekļu un/vai vedolizumaba) iedarbība uz pacientiem ar čūlainu kolītu.

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 ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar imūnsupresantiem, ieskaitot bioloģiskos līdzekļus, vai fototerapiju nav novērtēta. Psoriātiskā artrīta pētījumos metotreksāta vienlaicīga lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresantu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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

Grūtniecība
Prospektīvi apkopoti dati par vidēji lielu grūtniecību skaitu pēc ustekinumaba iedarbības ar zināmu iznākumu, ieskaitot vairāk nekā 450 grūtniecību, kas zāļu iedarbībai tika pakļautas pirmajā trimestrī, neliecina par paaugstinātu smagu iedzimtu anomāliju risku jaundzimušajam.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūsnību, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai attīstību pēcatnešanās laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tomēr pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Piesardzības nolūkos vēlams izvairīties no Usymro lietošanas grūtniecības laikā.

Ustekinumabs šķērso placentu un ir konstatēts zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar ustekinumabu. Tā klīniskā ietekme nav zināma, tomēr infekcijas risks zīdaiņiem, kas *in utero* tiek pakļauti ustekinumaba iedarbībai, var būt paaugstināts pēc piedzimšanas. Dzīvu vakcīnu (tādu kā BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav ieteicama divpadsmit mēnešus pēc piedzimšanas vai līdz brīdim, kad ustekinumaba līmenis zīdaiņiem serumā nav nosakāms (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdainim ir skaidrs klīnisks ieguvums un viņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms, var apsvērt agrāku dzīvas vakcīnas ievadīšanu.

Barošana ar krūti
Ierobežoti dati no publicētās literatūras liecina, ka ustekinumabs izdalās mātes pienā ļoti nelielā daudzumā. Nav zināms, vai ustekinumabs uzsūcas sistēmiski pēc norīšanas. Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem ustekinumabs var izraisīt nevēlamas blakusparādības, jāpieņem lēmums par to, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti ārstēšanas laikā un līdz 15 nedēļām pēc ārstēšanas, vai pārtraukt terapiju ar Usymro, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Usymro terapijas sievietei.

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Usymro neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Biežākās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem klīnisko pētījumu kontrolētajos periodos bija nazofaringīts (6,9% ar ustekinumabu ārstēto pacientu un 5,4% placebo lietojušo pacientu) un galvassāpes (7,0% ar ustekinumabu ārstēto pacientu un 5,2% placebo lietojušo pacientu). Visnopietnākā ustekinumaba ziņotā nevēlamā blakusparādība ir nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot anafilaksi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopējais drošuma profils pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlainu kolītu bija līdzīgs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
Zemāk aprakstītie drošuma dati atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem 14 2. un 3. fāzes pētījumos 6 710 pacientiem (4 135 ar psoriāzi un/vai psoriātisko artrītu, 1 749 ar Krona slimību un 826 pacientiem ar čūlainu kolītu). Tas ietver ustekinumaba iedarbību klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu vismaz 6 mēnešus (4 577 pacienti) vai vismaz 1 gadu (3 648 pacienti). 2 194 pacienti ar psoriāzi, Krona slimību vai čūlaino kolītu zāļu iedarbībai tika pakļauti vismaz 4 gadus, bet 1 148 pacienti ar psoriāzi vai Krona slimību vismaz 5 gadus.

4. tabulā sniegts saraksts ar nevēlamajām blakusparādībām pieaugušo psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos, kā arī nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā. Nevēlamās blakusparādības klasificētas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Biežums: Nevēlama blakusparādība**
Infekcijas un infestācijas	Bieži: augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts, sinusīts Retāk: celulīts, zobu infekcijas, *herpes zoster*, apakšējo elpceļu infekcija, augšējo elpceļu vīrusu infekcija, vulvovaginmāla sēnīšu infekcija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot izsitumus, nātreni) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot anafilaksi, angioedēmu)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: orofaringeālas sāpes Retāk: aizlikts deguns Reti: alerģisks alveolīts, eozinofilā pneimonija Ļoti reti: organizējoša pneimonija*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu	Bieži: nieze

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums: Nevēlama blakusparādība
bojājumi	Retāk: pustuloza psoriāze, ādas eksfoliācija, akne Reti: eksfoliatīvs dermatīts, hipersensitīvs vaskulīts Ļoti reti: bullozais pemfigoīds, ādas sarkanā vilkēde
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: muguras sāpes, mialģija, artralģija Ļoti reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: nogurums, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Retāk: reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot asiņošanu, hematomu, sacietējumu, pietūkumu un niezi), astēnija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas
Placebo kontrolētajos pētījumos pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlainu kolītu infekcijas vai nopietnas infekcijas rādītāji bija līdzīgi pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, un pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo. Šo klīnisko pētījumu placebo kontrolētajā periodā infekcijas rādītājs bija 1,36 uz vienu novērošanas pacientgadu ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem un 1,34 pacientiem, kuri ārstēti ar placebo. Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem nopietnu infekciju rašanās rādītājs bija 0,03 uz vienu novērošanas pacientgadu (30 nopietnas infekcijas 930 novērošanas pacientgados) un 0,03 pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (15 nopietnas infekcijas 434 novērošanas pacientgados) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētajos un nekontrolētajos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu periodos, kas saistīti ar 15 227 pacientgadu ustekinumaba iedarbību uz 6 710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi; 1,7 gadi psoriātiskās slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos. Infekcijas biežums bija 0,85 uz vienu pacientgadu pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, un nopietnu infekciju biežums bija 0,02 uz novērošanas pacientgadu ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem (289 nopietnas infekcijas 15 227 novērošanas pacientgados) un ziņotās nopietnās infekcijas ietvēra pneimoniju, anālo abscesu, celulītu, divertikulītu, gastroenterītu un vīrusu infekcijas.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar latentu tuberkulozi, kuri vienlaikus tika ārstēti ar izoniazīdu, tuberkuloze neattīstījās.

Ļaundabīgi audzēji
Ar placebo kontrolēto psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu laikā ļaundabīgu audzēju sastopamība, izņemot ne-melanomas ādas vēzi, bija 0,11 uz 100 novērošanas pacientgadiem pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu (1 pacients 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,23 pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (1 pacients 434 novērošanas pacientgados). Ne-melanomas ādas vēža sastopamība bija 0,43 uz 100 novērošanas pacientgadiem pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu (4 pacienti 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,46 pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (2 pacienti 433 novērošanas pacientgados).

Kontrolētajos un nekontrolētajos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu periodos, kas saistīti ar 15 205 pacientgadu ustekinumaba iedarbība uz 6 710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi; 1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos. Ļaundabīgi audzēji, izņemot ne-melanomas ādas vēzi, tika ziņoti 76 pacientiem 15 205 novērošanas pacientgados (sastopamība 0,50 uz 100 novērošanas pacientgadiem pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu). Ziņotā ļaundabīgo audzēju sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, bija salīdzināma ar paredzamo

sastopamību vispārējā populācijā (standartizēta sastopamības attiecība = 0,94 [95% ticamības intervāls: 0,73; 1,18], koriģēta pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji, izņemot ne-melanomas ādas vēzi, bija prostatas, melanomas, kolorektālais un krūts vēzis. Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ne-melanomas ādas vēža sastopamība bija 0,46 uz 100 novērošanas pacientgadiem (69 pacienti 15 165 novērošanas pacientgados). Pacientu attiecība ar bazālo un plakanšūnu ādas vēzi (3:1) ir salīdzināma ar vispārējā populācijā paredzamo attiecību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības un infūzijas izraisītas reakcijas
Pieaugušo Krona slimības un čūlainā kolīta intravenozas indukcijas pētījumos pēc vienreizējas intravenozas devas netika ziņots par anafilakses gadījumiem vai citām nopietnām infūzijas reakcijām. Šajos pētījumos 2,2% no 785 ar placebo ārstētajiem pacientiem un 1,9% no 790 pacientiem, kuri tika ārstēti ar ieteicamo ustekinumaba devu, ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, kas radās infūzijas laikā vai stundas laikā pēc tās. Pediatriskā Krona slimības pētījumā bija viena nopietna infūzijas izraisīta reakcija un viena reakcija, kas nebija nopietna. Pēcreģistrācijas perioda ziņots par nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas uz infūziju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Pediatriskie pacienti no 6 gadu vecuma ar perēkļveida psoriāzi
Ustekinumaba drošums tika pētīts divos 3. fāzes pētījumos ar pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi. Pirmais pētījums tika veikts ar 110 pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kurus ārstēja līdz 60 nedēļām, bet otrajā pētījumā bija 44 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kurus ārstēja līdz 56 nedēļām. Kopumā šajos divos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības ar drošuma datiem līdz 1 gadam bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Pediatriskie pacienti no 2 gadu vecuma, kuriem ir Krona slimība
Ustekinumaba drošums tika pētīts vienā 1. fāzes un vienā 3. fāzes pētījumā ar pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību. 34 pacienti 1.fāzes pētījumā tika novēroti ne ilgāk kā 240 nedēļas un 101 pacients 3 fāzes pētījumā tika novērots ne ilgāk kā 68 nedēļas. Kopumā drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar Krona slimību.

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

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos vienreizējas devas līdz 6 mg/kg ir ievadītas intravenozi bez devu ierobežojošas toksicitātes. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams novērot, vai nerodas jebkādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāuzsāk atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms
Ustekinumabs ir pilnībā cilvēka IgG1κ monoklonāla antiviela, kas specifiski saistās ar cilvēka citokīnu interleikīna (IL)-12 un IL-23 kopīgo p40 proteīna apakšvienību. Ustekinumabs inhibē cilvēka IL-12 un IL-23 bioaktivitāti, neļaujot p40 saistīties ar IL-12Rβ1 receptora proteīnu, kas ekspresēts uz imūnšūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau ir piesaistīti IL-12Rβ1

šūnu virsmas receptoriem. Tādējādi ustekinumabs, visticamāk, neveicinās komplementa vai antivielu izraisītu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala tādas aktivētas antigēnu saturošas šūnas kā makrofāgi un dendrīta šūnas, un abi citokīni piedalās imūnajās funkcijās; IL-12 stimulē dabiskās galētājšūnas (*natural killer*, *NK*) un veicina CD4+ T šūnu diferenciāciju T helperu 1 (Th1) fenotipa virzienā, IL-23 inducē T helperu 17 (Th17) ceļu. Tomēr IL-12 un IL-23 patoloģiska regulācija ir saistīta ar tādām imūnmediētām slimībām kā psoriāze, psoriātiskais artrīts, Krona slimība un čūlainais kolīts.

Sasaistot IL-12 un IL-23 kopīgo p40 apakšvienību, ustekinumabs var klīniski ietekmēt psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu, pārtraucot Th1 un Th17 citokīnu ceļus, kas ir šo slimību patoloģijas pamatā.

Krona slimības pacientiem ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru samazināšanos, ieskaitot C-reaktīvā proteīna (CRP) un fekālo kalprotektīnu indukcijas fāzes laikā, kas pēc tam saglabājās visā uzturošajā fāzē. CRP tika izvērtēts pētījuma pagarinājuma laikā, un uzturošās terapijas laikā novērotais samazinājums parasti saglabājās līdz 252 nedēļai.

Pacientiem ar čūlaino kolītu ārstēšana ar ustekinumabu indukcijas fāzes laikā izraisīja iekaisuma marķieru, tostarp CRP un fekāliju kalprotektīna, līmeņa pazemināšanos, kas saglabājās visā balstterapijas fāzē un pētījuma pagarinājumā līdz 200. nedēļai.

Imunizācija

2. psoriāzes pētījuma (PHOENIX 2) ilgtermiņa pagarinājuma laikā pieaugušiem pacientiem, kuri vismaz 3,5 gadus tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīga antivielu reakcija gan pret pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju vakcīnām kā nesistēmiski ārstētai psoriāzes kontroles grupai. Līdzīgam pieaugušo pacientu īpatsvaram attīstījās antipneimokoku un pretstingumkrampju antivielu aizsardzības līmenis, un antivielu titri bija līdzīgi ar ustekinumabu ārstētiem un kontroles grupas pacientiem.

Klīniskā efektivitāte

Krona slimība

Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēta trīs randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, daudzcentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index, CDAI*] rādītājs ≥ 220 un ≤ 450). Klīniskās izstrādes programma sastāvēja no diviem 8 nedēļas ilgiem intravenozas indukcijas pētījumiem (UNITI-1 un UNITI-2), kam sekoja 44 nedēļu ilgs subkutānas uzturošas terapijas pētījums ar randomizētu atcelšanu (IM-UNITI), kas veidoja 52 terapijas nedēļas.

Indukcijas pētījumi ietvēra 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientus. Primārais mērķa kritērijs abos indukcijas pētījumos bija pacientu īpatsvars ar klīnisko atbildes reakciju (definēts kā *CDAI* rādītāja samazinājums par ≥ 100 punktiem) 6. nedēļā. Efektivitātes dati tika apkopoti un analizēti līdz 8. nedēļai abos pētījumos. Bija atļautas perorālo kortikosteroīdu, imūnmodulatoru, aminosalicilātu un antibiotiku vienlaikus lietotas devas, un 75% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm. Abos pētījumos pacientus randomizēja, lai 0. nedēļā saņemtu vienu intravenozu ieteicamo pakāpeniski pielāgoto devu apmēram 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu 130 mg ustekinumaba devu vai placebo.

UNITI-1 pacientiem iepriekšējā anti-TNFα terapija bija neveiksmīga vai to nepanesa. Apmēram 48% pacientu bija neveiksmīga 1 iepriekšējā anti-TNFα terapija, un 52% bija neveiksmīgas 2 vai 3 iepriekšējās anti-TNFα terapijas. Šajā pētījumā 29,1% pacientu bija neatbilstoša sākotnējā atbildes reakcija (bez primāras atbildes reakcijas), 69,4% bija atbildes reakcija, bet tā zuda (bez sekundāras atbildes reakcijas) un 36,4% bija anti-TNFα terapijas nepanesamība.

UNITI-2 pacientiem vismaz viena neveiksmīga parastā terapija, ieskaitot kortikosteroīdus vai imūnmodulatorus, un viņi iepriekš vai nu nebija saņēmuši (68,6%), vai arī bija saņēmuši anti-TNFα terapiju, bet tā nebija neveiksmīga (31,4%).

Gan UNITI-1, gan UNITI-2 gadījumā ievērojami lielākai daļai ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija klīniskā atbildes reakcija un remisija, salīdzinot ar placebo (5. tabula). Pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, klīniskā atbildes reakcija un remisija bija nozīmīga jau 3. nedēļā un turpināja uzlaboties līdz 8. nedēļai. Šajos indukcijas pētījumos efektivitāte bija lielāka un noturīgāka pakāpeniski pielāgoto devu grupā, salīdzinot ar 130 mg devas grupu, un tādēļ intravenozai indukcijai ir ieteicama pakāpeniska devas pielāgošana.

5. tabula. Klīniskā atbildes reakcija 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**
Klīniskā remisija, 8. nedēļa	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klīniskā atbildes reakcija (100 punkti), 6. nedēļa	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klīniskā atbildes reakcija (100 punkti), 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]

Klīniskā remisija tiek definēta kā *CDAI* rādītājs < 150; Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā *CDAI* rādītāja samazināšanās par vismaz 100 punktiem vai klīniskā remisija.
70 punktu atbilde ir definēta kā *CDAI* rādītāja samazinājums par vismaz 70 punktiem
* Neveiksmīga anti-TNFα terapija
** Neveiksmīga parastā terapija
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) tika vērtēti 388 pacienti, kuri UNITI-1 un UNITI-2 pētījumos 8. nedēļā sasniedza 100 punktu klīnisko atbildes reakciju. Pacientus randomizēja, lai viņi saņemtu subkutānu uzturošo shēmu 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām vai placebo 44 nedēļas (ieteicamās uzturošās devas skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā par Usymro šķīdumu injekcijām (flakonos) un šķīdums injekcijām pilnšļircē).

44. nedēļā ievērojami lielāks pacientu īpatsvars saglabāja klīnisko remisiju un atbildes reakciju ar ustekinumabu ārstētajā grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas un remisija saglabāšana IM-UNITI gadījumā (44. nedēļa; 52 nedēļas pēc indukcijas devas lietošanas uzsākšanas)

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

Klīniskā remisija definēta kā *CDAI* rādītājs < 150; klīniskā atbildes reakcija definēta kā *CDAI* samazināšanās vismaz par 100 punktiem vai kā klīniskā remisija

* Placebo grupā bija pacienti ar atbildes reakciju uz ustekinumabu un kuri tika randomizēti, lai saņemtu placebo uzturošās terapijas sākumā
† Pacienti, kuriem uzturošās terapijas sākumā bija 100 punktu klīniskā atbildes reakcija uz ustekinumabu
‡ Pacienti, kuriem parastā terapija bija neveiksmīga, bet ne anti-TNFα terapija
§ Pacienti, kuri ir anti-TNFα refraktāri/ir šīs terapijas nepanesamība
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nomināli nozīmīgs ($p < 0,05$)

IM-UNITI gadījumā 29 no 129 pacientiem nesaglabājās atbildes reakciju uz ustekinumabu, to lietojot ik pēc 12 nedēļām, un viņiem bija atļauts pielāgot devu, lai saņemtu ustekinumabu ik pēc 8 nedēļām. Atbildes reakcijas zudums tika definēts kā *CDAI* rādītājs ≥ 220 punktiem un ≥ 100 punktu pieaugums salīdzinājumā ar *CDAI* sākotnējā stāvoklī. No šiem pacientiem klīniskā remisija tika sasniegta 41,4% pacientu 16 nedēļas pēc devas pielāgošanas.

Pacienti, kuriem UNITI-1 un UNITI-2 indukcijas pētījumu 8. nedēļā nebija klīniskas atbildes reakcijas uz ustekinumaba indukciju (476 pacienti), piedalījās uzturošās terapijas pētījuma nerandomizētajā daļā (IM-UNITI) un tajā laikā saņēma 90 mg ustekinumaba subkutānu injekciju. Pēc astoņām nedēļām 50,5% pacientu sasniedza klīnisko atbildes reakciju un turpināja saņemt uzturošo devu ik pēc 8 nedēļām; šo pacientu vidū, kuri turpināja saņemt uzturošo devu, lielākā daļa saglabāja atbildes reakciju (68,1%) un 44. nedēļā sasniedza remisiju (50,2%) tādā proporcijā, kas bija līdzīga pacientiem, kuriem sākotnēji bija atbildes reakcija uz ustekinumaba indukciju.

No 131 pacienta, kuram bija atbildes reakcija uz ustekinumaba indukciju un kas uzturošā pētījuma sākumā tika randomizēti placebo grupā, 51 pacientam pēc tam zuda atbildes reakcija, un ik pēc 8 nedēļām subkutāni tika lietota 90 mg ustekinumaba deva. Lielākā daļa pacientu, kam zuda atbildes reakcija un tika atsākta ustekinumaba lietošana, to darīja 24 nedēļu laikā pēc indukcijas infūzijas. No šī 51 pacienta 70,6% sasniedza klīnisko atbildes reakciju un 39,2% sasniedza klīnisko remisiju 16 nedēļas pēc pirmās subkutānas ustekinumaba devas saņemšanas.

IM-UNITI pacienti, kuri pabeidza 44. nedēļu pētījumu, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. Starp 567 pacientiem, kurus pētījuma pagarinājumā ārstēja ar ustekinumabu, klīniskā remisija un atbildes reakcija parasti saglabājās līdz 252. nedēļai gan pacientiem, kuriem TNF terapija bija neveiksmīga, gan tiem, kuriem parastā terapija bija neveiksmīga.

Šajā pētījuma pagarinājumā, ārstējot pacientus ar Krona slimību līdz 5 gadiem, jaunas bažas par drošumu netika konstatētas.

Endoskopijas
Gļotādas stāvoklis endoskopiski tika novērtēts 252 pacientiem ar apakšpētījumā atbilstošu sākotnēju endoskopiski pierādītu slimības aktivitāti. Primārais mērķa kritērijs bija Krona slimības (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD*) vienkāršotā endoskopiskā slimības smaguma rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kas ir salikts rādītājs, ko nosaka punktu skaits čūlu esamībai/lielumam 5 līkumainās un resnās zarnas segmentos, ar čūlām klātās gļotādas virsmas īpatsvars, ko ietekmē citi bojājumi, un sašaurināšanās/striktūru esamība/veids. 8. nedēļā pēc vienas intravenozas indukcijas devas *SES-CD* rādītāja izmaiņas ustekinumaba grupā bija lielākas (n = 155, vidējās izmaiņas =-2,8) nekā placebo grupā (n = 97, vidējās izmaiņas =-0,7, p = 0,012).

Fistulas atbildes reakcija
Pacientu ar drenējošām fistulām sākuma stāvoklī apakšgrupā (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) pacienti, kuri ārstēti ar ustekinumabu, 44 nedēļu laikā sasniedza fistulas atbildes reakciju (definēta kā ≥ 50% samazinājums no pētījuma sākuma stāvoklī drenējošo fistulu skaita salīdzinājumā ar placebo iedarbības rezultātā konstatēto 5/11 (45,5%).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte
Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte tika novērtēta ar Iekaisīgo zarnu slimību anketu (*Inflammatory*

Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) un SF-36 anketām. 8. nedēļā pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, novēroja statistiski nozīmīgi lielākus un klīniski nozīmīgus uzlabojumus IBDQ kopējā rādītājā un SF-36 mentālā komponenta kopsavilkuma rādītājā gan UNITI-1, gan UNITI-2, kā arī SF-36 fizisko komponentu kopsavilkuma rādītājā UNITI-2 grupā, salīdzinot ar placebo. Šie uzlabojumi IM-UNITI pētījumā līdz 44. nedēļai kopumā labāk saglabājās ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabojums pagarinājuma laikā parasti saglabājās līdz 252. nedēļai.

Čūlainais kolīts
Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, multicentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlainu kolītu (Mayo vērtējums no 6 līdz 12; Endoskopijas apakšrezultāts ≥ 2). Klīniskās izstrādes programma sastāvēja no viena intravenozas indukcijas pētījuma (saukts par UNIFI-I) ar ārstēšanu līdz 16 nedēļām, kam sekoja 44 nedēļu ilgs subkutāns randomizēts abstinences uzturošs pētījums (saukts par UNIFI-M), kas aptver vismaz 52 terapijas nedēļas.

UNIFI-I un UNIFI-M efektivitātes rezultāti tika balstīti uz endoskopiju centrālo pārskatu.

UNIFI-I ietvēra 961 pacientu. Indukcijas pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem bija klīniskā remisija 8. nedēļā. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienreizēju intravenozu ievadīšanu vai nu ieteicamās pakāpeniskās devas aptuveni 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu devu 130 mg ustekinumaba vai placebo 0. nedēļā.

Vienlaicīgi tika atļautas perorālo kortikosteroīdu, imūnmodulatoru un aminosalicilātu devas, un 90% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm. Iekļautajiem pacientiem bija jābūt nesekmīgai konvencionālajai terapijai (kortikosteroīdiem vai imūnmodulatoriem) vai vismaz vienam bioloģiskam līdzeklim (TNFα antagonistam un/vai vedolizumabu). 49% pacientu bija neveiksmīga konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā terapija (no kuriem 94% bija bioloģiski naivs). 51% pacientu bija neveiksmīgi vai nepanesīgi bioloģiskie līdzekļi. Aptuveni 50% pacientu bija nesekmīga vismaz 1 iepriekšēja anti-TNFα terapija (no kuriem 48% bija primāri neatbildes reakcija) un 17% bija nesekmīga vismaz 1 anti-TNFα terapija un vedolizumabs.

UNIFI-I pētījumā 8. nedēļā ievērojami lielākai pacientu daļai bija klīniskā remisija ustekinumaba grupā, salīdzinot ar placebo (7. tabula). Jau 2. nedēļā, agrākajā plānotajā pētījuma vizītē, un katrā turpmākajā vizītē lielākai daļai ustekinumaba pacientu nebija taisnās zarnas asiņošanas vai izkārnījumu biežums bija normāls, salīdzinot ar placebo pacientiem. Būtiskas atšķirības daļējā Mayo rādītājā un simptomātiskajā remisijā starp ustekinumabu un placebo tika novērotas jau 2. nedēļā.

Efektivitāte bija augstāka pakāpeniskās devas grupā (6 mg/kg), salīdzinot ar 130 mg devu grupu atsevišķos mērķa kritērijos, tāpēc ieteicamā intravenozās indukcijas deva ir pakāpeniska deva.

7. tabula UNIFI-I galveno efektivitātes rezultātu kopsavilkums (8. nedēļa)

	Placebo N = 319	**Ieteicamā ustekinumaba deva£ N = 322**
Klīniskā remisija*	5%	16%[a]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija¥	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
Pacientiem, kuriem neizdevās gan TNF, gan vedolizumaba	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Klīniskā atbildes reakcija§	31%	62%[a]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija¥	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
Pacientiem, kuriem neizdevās gan TNF, gan vedolizumaba	28% (13/47)	52% (30/58)[c]

gļotādas dzīšana[†]	14%	27%[a]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija	7% (11/161)	21% (35/166)[b]
Simptomātiska remisija[‡]	23%	45%[b]
Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas dzīšana[ɻ]	8%	21%[b]

[£] Ustekinumaba infūzijas deva, izmantojot 1. tabulā norādīto devu shēmu, kas atkarīga no ķermeņa masas.
* Klīniskā remisija ir definēta kā Mayo rezultāts ≤ 2 punkti, bez individuāla apakšrādītāja > 1.
[§] Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā Mayo rādītāja samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par ≥ 30% un ≥ 3 punktiem, ar taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītāja ≥ 1 samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni vai taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītāju 0 vai 1.
[¥] TNFα antagonists un/vai vedolizumabs.
[†] Gļotādas dzīšana tiek definēta kā Mayo endoskopiskais apakšrādītājs 0 vai 1.
[‡] Simptomātiska remisija tiek definēta kā Mayo izkārnījumu biežuma apakšrādītājs 0 vai 1 un taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītājs 0.
[ɻ] Kombinētā simptomātiskā remisija un gļotādas dzīšana tiek definēta kā izkārnījumu biežuma apakšrādītājs 0 vai 1, taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītājs 0 un endoskopijas apakšrādītājs 0 vai 1.
[a] $p < 0,001$
[b] Nomināli nozīmīgs ($p < 0,001$)
[c] Nomināli nozīmīgs ($p < 0,05$)

UNIFI-M novērtēja 523 pacientus, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju ar vienu i.v. ustekinumaba ievadīšanu UNIFI-I. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu subkutānu uzturošo shēmu 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām vai placebo 44 nedēļas (ieteicamās uzturošās devas skatīt Usymro šķīduma injekcijām (flakona) un šķīduma injekcijām šļircē 4.2. apakšpunktā).

Ievērojami lielāka pacientu daļa 44. nedēļā bija klīniskā remisijā abās ustekinumaba ārstētajās grupās, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 8. tabulu).

8. tabula UNIFI-M galveno efektivitātes rādītāju kopsavilkums (44. nedēļa; 52 nedēļas pēc indukcijas devas uzsākšanas)

	Placebo* N = 175	**90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 176**	**90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 172**
Klīniskā remisija**	24%	44% [a]	38%[b]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102)[d]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija[¥]	17% (15/88)	40% (36/91)[c]	23% (16/70)[d]
Pacientiem, kuriem neizdevās gan TNF, gan vedolizumaba	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Klīniskās atbildes reakcijas saglabāšana līdz 44. nedēļai[§]	45%	71%[a]	68%[a]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	51% (44/87)	78% (66/85)[c]	77% (78/102)[c]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija[¥]	39% (34/88)	65% (59/91)[c]	56% (39/70)[d]
Pacientiem, kuriem neizdevās gan TNF, gan vedolizumaba	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
gļotādas dzīšana[†]	29%	51%[a]	44%[b]
Klīniskās remisijas uzturēšana līdz 44. nedēļai[£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[c]
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdiem[€]	23%	42%[a]	38%[b]
Ilgstoša remisija[ǁ]	35%	57%[c]	48%[d]
Simptomātiska remisija[‡]	45%	68%[c]	62%[d]

Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas dzīšana[ŀ]	28%	48%[c]	41%[d]

* Pēc atbildes reakcijas uz i.v. ustekinumabu.
** Klīniskā remisija tiek definēta kā Mayo rezultāts ≤ 2 punkti, bez individuāla apakšrādītāja > 1.
[§] Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā Mayo rādītāja samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par ≥ 30% un ≥ 3 punktiem, ar taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītāja ≥ 1 samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni vai taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītāju 0 vai 1.
[¥] TNFα antagonists un/vai vedolizumabs.
[†] Gļotādas dzīšana tiek definēta kā Mayo endoskopiskais apakšrādītājs 0 vai 1.
[£] Klīniskās remisijas uzturēšana līdz 44. nedēļai tiek definēta kā pacienti klīniskajā remisijā līdz 44. nedēļai pacientiem ar klīnisko remisiju uzturošā stāvoklī.
[€] Klīniskā remisija bez kortikosteroīdiem ir definēta kā pacienti klīniskajā remisijā un nesaņem kortikosteroīdus 44. nedēļā.
[ł] Ilgstoša remisija ir definēta kā daļēja Mayo remisija ≥ 80% no visiem apmeklējumiem pirms 44. nedēļas un daļēja Mayo remisija pēdējā vizītē (44. nedēļa).
[‡] Simptomātiska remisija tiek definēta kā Mayo izkārnījumu biežuma apakšrādītājs 0 vai 1 un taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītājs 0.
[ŀ] Kombinētā simptomātiskā remisija un gļotādas dzīšana tiek definēta kā izkārnījumu biežuma apakšrādītājs 0 vai 1, taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītājs 0 un endoskopijas apakšrādītājs 0 vai 1.
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] Nomināli nozīmīgs ($p < 0,001$)
[d] Nomināli nozīmīgs ($p < 0,05$)
[e] Nav statistiski nozīmīgs

Ustekinumaba labvēlīgā ietekme uz klīnisko atbildes reakciju, gļotādas dzīšanu un klīnisko remisiju tika novērota indukcijas un uzturošā terapija gan pacientiem, kuriem nebija veiksmīga konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā terapija, gan tiem, kuriem vismaz viena iepriekšēja TNFα antagonistu terapija bija neveiksmīga, tostarp pacientiem ar primāru neatbildes reakciju uz TNFα antagonistu terapiju. Labvēlīga ietekme tika novērota arī indukcijā pacientiem, kuriem vismaz viena iepriekšēja TNFα antagonistu terapija un vedolizumabs bija neveiksmīgi, tomēr pacientu skaits šajā apakšgrupā bija pārāk mazs, lai izdarītu galīgus secinājumus par labvēlīgo ietekmi šajā grupā balstterapijas laikā.

16. nedēļa Atbildes reakcija uz ustekinumaba indukciju
Ar ustekinumabu ārstēti pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas UNIFI-I 8. nedēļā, 8. nedēļā saņēma 90 mg ustekinumaba (36% pacientu). No šiem pacientiem 9% pacientu, kuri sākotnēji tika randomizēti ieteiktajai indukcijas devai, sasniedza klīnisko remisiju un 58% sasniedza klīnisko atbildes reakciju 16. nedēļā.

Pacienti, kuriem nebija klīniskas atbildes reakcijas uz ustekinumaba indukciju UNFI-I pētījuma 8. nedēļā, bet kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (157 pacienti), ievadīja nerandomizēto UNIFI-M daļu un turpināja saņemt uzturošo devu ik pēc 8 nedēļām; No šiem pacientiem lielākā daļa (62%) saglabāja atbildes reakciju un 30% sasniedza remisiju 44. nedēļā.

Studiju paplašināšana
UNIFI pētījumā pacienti, kuri pabeidza pētījumu līdz 44. nedēļai, bija tiesīgi turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. No 400 pacientiem, kuri pētījuma pagarinājuma laikā uzsāka un tika ārstēti ar ustekinumabu ik pēc 12 vai 8 nedēļām, simptomātiska remisija parasti saglabājās līdz 200. nedēļai pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija (bet ne bioloģiskā terapija), un tiem, kuriem neizdevās bioloģiskā terapija, ieskaitot tos, kuriem neizdevās gan anti-TNF, gan vedolizumabs. Pacientiem, kuri saņēma 4 gadus ilgu ārstēšanu ar ustekinumabu un tika novērtēti, izmantojot pilnu Mayo punktu skaitu 200. uzturošajā nedēļā, attiecīgi 74,2% (69/93) un 68,3% (41/60) saglabāja gļotādas dzīšanu un klīnisko remisiju.

Drošuma analīze, kurā piedalījās 457 pacienti (1 289,9 cilvēkgadi), kas novēroti līdz 220 nedēļām, uzrādīja drošuma profilu no 44. līdz 220. nedēļai, kas bija salīdzināms ar to, kas novērots līdz 44. nedēļai.

Šajā pētījumā netika konstatētas jaunas bažas par drošumu, ārstējot pacientus ar čūlainu kolītu līdz 4 gadiem.

Endoskopiskā normalizācija
Endoskopiskā normalizācija tika definēta kā Mayo endoskopiskais apakšrādītājs 0 un tika novērota jau UNIFI-I 8. nedēļā. UNIFI-M 44. nedēļā tas tika sasniegts attiecīgi 24% un 29% pacientu, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu ik pēc 12 vai 8 nedēļām, salīdzinot ar 18% pacientu placebo grupā.

Histoloģiskā un histoposkopiskā gļotādas dzīšana
Histoloģiskā dzīšana (definēta kā neitrofilo leikocītu infiltrācija < 5% kriptu, kriptu iznīcināšana un erozijas, čūlas vai granulācijas audi) tika novērtēta UNIFI-I 8. nedēļā un UNIFI-M 44. nedēļā. 8. nedēļā pēc vienas intravenozas indukcijas devas ievērojami lielāka pacientu daļa ieteicamās devas grupā sasniedza histoloģisku sadzīšanu (36%), salīdzinot ar pacientiem placebo grupā (22%). 44. nedēļā šīs ietekmes saglabāšanās tika novērota ievērojami lielākam pacientu skaitam histoloģiskās dzīšanas laikā ik pēc 12 nedēļām (54%) un ik pēc 8 nedēļām (59%) ustekinumaba grupā, salīdzinot ar placebo (33%).

Kombinētais histoposkopiskas gļotādas dzīšanas mērķa kritērijs, kas definēts kā indivīdiem ar gļotādas dzīšanu un histoloģisku dzīšanu, tika novērtēts UNIFI-I 8. nedēļā un UNIFI-M 44. nedēļā. Pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu ieteicamajā devā, 8. nedēļā ustekinumaba grupā (18%) novēroja būtisku histoendoskopiskā gļotādas dzīšanas mērķa kritērija uzlabojumus, salīdzinot ar placebo grupu (9%). 44. nedēļā šī efekta saglabāšanās tika novērota ievērojami vairāk pacientu histoposkopiskā gļotādas dzīšanā ik pēc 12 nedēļām (39%) un ik pēc 8 nedēļām (46%) ustekinumaba grupā, salīdzinot ar placebo (24%).

Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte
Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte tika novērtēta ar Iekaisuma zarnu slimību anketu (IBDQ), SF-36 un EuroQoL-5D (EQ-5D) anketām.

UNIFI-I 8. nedēļā pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu novēroja ievērojami lielākus un klīniski nozīmīgākus uzlabojumus IBDQ kopējā rādītājā, EQ-5D un EQ-5D VAS un SF-36 garīgo komponentu kopsavilkuma rādītājā un SF-36 fizikālo komponentu kopsavilkuma rādītājā, salīdzinot ar placebo. Šie uzlabojumi saglabājās ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem UNIFI-M grupā līdz 44. nedēļai. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās, ko mērīja IBDQ un SF-36, kopumā saglabājās pagarinājumā līdz 200. nedēļai.

Pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu novēroja ievērojami lielāku darba ražīguma uzlabojumu, ko novērtēja lielāks vispārējo darba traucējumu un aktivitātes traucējumu samazinājums, kā novērtēts WPAI-GH anketā, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Hospitalizācijas un ar čūlainu kolītu (UC) saistītas operācijas
Līdz UNIFI-I 8. nedēļai pacientu īpatsvars ar UC slimību saistītu hospitalizāciju bija ievērojami mazāks pacientiem ustekinumaba ieteicamās devas grupā (1,6%, 5/322), salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (4,4%, 14/319), un nevienai pacientei netika veiktas ar UC slimību saistītas operācijas pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu ieteicamajā indukcijas devā, salīdzinot ar 0,6% (2/319) pacientiem placebo grupā.

Līdz UNIFI-M 44. nedēļai kombinētās ustekinumaba grupas pacientiem (2,0%, 7/348) tika novērots ievērojami mazāks ar UC saistīto hospitalizāciju skaits, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (5,7%, 10/175). Skaitliski mazākam pacientu skaitam ustekinumaba grupā (0,6%, 2/348) līdz 44. nedēļai tika veiktas ar UC slimību saistītas operācijas, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (1,7%, 3/175).

<u>Imunogenitāte</u>
Ārstēšanas ar ustekinumabu laikā var attīstīties antivielas pret ustekinumabu, kuru lielākā daļa ir neitralizējošas. Anti-ustekinumaba antivielu veidošanās ir saistīta ar paaugstinātu ustekinumaba klīrensu pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu. Samazināta efektivitāte netika novērota. Nav acīmredzamas korelācijas starp anti-ustekinumaba antivielu klātbūtni un reakciju rašanos injekcijas

vietā.

Krona slimība pediatriskiem pacientiem
Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta 101 pediatriskam pacientam no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, daudzcentru 3. fāzes pētījumā (UNITI-Jr) pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (ko nosaka Krona slimības pediatriskiem pacientiem aktivitātes indeksa [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI*] rādītājs > 30) līdz 48 ārstēšanas nedēļām (8 nedēļas indukcijas un 40uzturošās ārstēšanas nedēļas). Pētījumā bija iekļauti 2 pacienti vecumā no 2 līdz 5 gadiem un 18 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem; 29 pacientiem ķermeņa masa bija mazāka par 40 kg, tai skaitā 11 pacientiem ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg. Pētījumā iekļautajiem pacientiem vai nu nebija atbilstošas atbildes reakcijas uz iepriekšējo bioloģisko terapiju vai parasto terapiju Krona slimības ārstēšanai, vai arī nebija to panesuši. Pētījums ietvēra atklātu indukcijas ārstēšanu ar vienreizēju ustekinumaba intravenozo devu apmēram 6 mg/kg (pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg) vai 250 mg/m^2 (pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg, pamatojoties uz ĶVL) (skatīt 4.2. apakšpunktu), kam sekoja randomizēta dubultmaskēta subkutāna uzturošā shēma ar 90 mg ustekinumaba, ko lietoja ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām. (pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg) vai 60 mg/m^2 (pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg, pamatojoties uz ĶVL) (skatīt Usymro šķīduma injekcijām (flakonā) un šķīduma injekcijām pilnšļircē ZA 4.2. apakšpunktu).

Efektivitātes rezultāti
Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniskā remisija 8. indukcijas nedēļā (definēta kā *PCDAI* rādītājs ≤ 10). Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisko remisiju, bija 46,5% (47/101), un tas ir salīdzināms ar pieaugušajiem novēroto ustekinumaba 3. fāzes pētījumos.

Klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau 3. nedēļā. Pacientu īpatsvars ar klīnisko atbildes reakciju 8. nedēļā (definēta kā *PCDAI* rādītāja samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par > 12,5 punktiem ar kopējo *PCDAI* rādītāju ne vairāk kā 30) bija 84,2% (85/101).

No 101 pacienta, kurš saņēma i.v. indukcijas terapiju, 97 (96,0%) tika iekļauti balstterapijas periodā, un 85 no tiem bija atbildes reakcija uz indukcijas terapiju.

9. tabulā ir sniegta sekundāro mērķa kritēriju analīze līdz uzturošās terapijas 44. nedēļai.

9. tabula Sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkums līdz uzturošās terapijas 44. nedēļai

	90 mg vai 60 mg/m^2 ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 41	**90 mg vai 60 mg/m^2 ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 44**	**Kopējais pacientu skaits N = 85**
Klīniskā remisija [*]	48,8% (21/41)	59,1% (26/44)	54,1% (46/85)
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas [§]	46,3% (19/41)	59,1% (26/44)	52,9% (45/85)
Klīniskā remisija pacientiem, kuriem indukcijas fāzes 8. nedēļā bija klīniskā remisija [*]	73,9% (17/23)	62,5% (15/24)	68,1% (32/47)
Klīniskā atbildes reakcija [†]	56,1% (23/41)	63,6% (28/44)	60,0% (51/85)
Endoskopiski apstiprināta atbildes reakcija [£]	25,0% (10/40)	30,2% (13/43)	27,7% (23/83)

[*] Klīniskā remisija definēta kā *PCDAI* rādītājs ≤ 10 punktiem.
[§] Remisija bez kortikosteroīdiem definēta kā *PCDAI* rādītājs ≤ 10 punktiem un kortikosteroīdu nelietošana vismaz 90 dienas pirms uzturošās terapijas 44. nedēļas.

† Klīniskā atbildes reakcija definēta kā *PCDAI* rādītāja samazinājums ≥ 12,5 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar kopējo *PCDAI* rādītāju līdz 30.
£ Endoskopiski apstiprināta atbildes reakcija definēta kā SES-CD rādītāja samazinājums ≥ 50% vai SES-CD rādītāja samazinājums ≤ 2 pacientiem, kuru sākotnējais SES-CD rādītājs ir ≥ 3.

Dozēšanas biežuma pielāgošana
Devas pielāgošanai bija piemēroti uzturošās terapijas shēmā iekļautie pacienti, kuriem bija atbildes reakcijas zudums, pamatojoties uz *PCDAI* rādītāju. Pacientiem tika vai nu nomainīta ārstēšanas ik pēc 12 nedēļām uz ik pēc 8 nedēļām, vai arī tika turpināta ārstēšana ik pēc 8 nedēļām (fiktīva pielāgošana). 2 pacientiem deva tika pielāgota īsākam devu intervālam. Šiem pacientiem klīniskā remisija tika sasniegta 100% (2/2) pacientu 8 nedēļas pēc devas pielāgošanas.

Abu ārstēšanas shēmu izmantošanas gadījumā (lietojot zāles ik pēc 12 vai ik pēc 8 nedēļām) pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas līdz balstterapijas 8. nedēļai vai kuriem izzuda atbildes reakcija un bija zems ustekinumaba līmenis (ustekinumaba 8 nedēļu lietošanas līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija <1,4 µg/ml) bija piemēroti iekļaušanai izvēles iedarbības optimizācijas apakšpētījumā. Šī atklātā apakšpētījuma ilgums bija vismaz 16 nedēļas, izmantojot subkutānu balstterapijas shēmu pa 90 mg ustekinumaba vai 60 mg/m^2 (atbilstoši ĶVL) ik pēc 4 nedēļām. Apakšpētījumā tika iekļauti pavisam 26 pacienti. No pacientiem, kuri piedalījās, 11 (42,3%) no lietošanas ik pēc 12 nedēļām pārgāja uz lietošanu ik pēc 4 nedēļām, un 15 pacienti (57,7%) no lietošanas ik pēc 8 nedēļām pārgāja uz lietošanu ik pēc 4 nedēļām. Pēc 16 nedēļām, kad bija izmainīts zāļu lietošanas biežums, 95,0% (19/20) novērtējamo pacientu bija klīniska atbildes reakcija un 50,0% (10/20) bija klīniskā remisijā.

Indukcijas devu shēmas un abu uzturošo devu shēmu drošuma profils pediatriskajā populācijā no 2 gadu vecuma ir salīdzināms ar to, kas noteikts pieaugušo populācijā ar Krona slimību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iekaisuma biomarķieri serumā un fekālijās
C-reaktīvā proteīna (CRP) un fekālā kalprotektīna koncentrācijas vidējās (SN) izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli uzturošās terapijas 44. nedēļā bija attiecīgi -6,65 (18,609) mg/l un -716,9 (2597,66) mg/kg.

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte
Kopējie IMPACT-III rādītāji un visu apakšsadaļu (zarnu simptomi, ar nogurumu saistīti sistēmiskie simptomi un pašsajūta) rezultāti liecināja par klīniski nozīmīgu uzlabojumu pēc 52 nedēļām.

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ustekinumabam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās čūlainā kolīta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Pēc ieteicamās intravenozas indukcijas devas lietošanas maksimālā ustekinumaba koncentrācijas serumā mediāna, ko novēroja 1 stundu pēc infūzijas, bija 126,1 µg/ml pacientiem ar Krona slimību un 127,0 µg/ml pacientiem ar čūlaino kolītu.

Izkliede
Izkliedes tilpuma mediāna terminālajā fāzē (V_z) pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 57 līdz 83 ml/kg.

Biotransformācija
Precīzs ustekinumaba vielmaiņas ceļš nav zināms.

Eliminācija
Sistēmiskā klīrensa mediāna (CL) pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija

robežās no 1,99 līdz 2,34 ml/dienā/kg. Ustekinumaba eliminācijas pusperioda mediāna ($t_{1/2}$) bija apmēram 3 nedēļas pacientiem ar čūlaino kolītu, Krona slimību, psoriāzi un/vai psoriātisko artrītu un robežās no 15 līdz 32 dienām visos psoriāzes un psoriātiskā artrīta pētījumos.

Devas linearitāte
Ustekinumaba sistēmiskā iedarbība (C_{max} un AUC) pēc vienas intravenozas devas no 0,09 mg/kg līdz 4,5 mg/kg ievadīšanas palielinājās apmēram devai proporcionālā veidā.

Īpašas populācijas
Farmakokinētikas dati par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Specifiski pētījumi ar intravenozi ievadāmu ustekinumabu gados vecākiem pacientiem nav veikti.

Pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu ustekinumaba klīrensa atšķirības ietekmēja ķermeņa masa, albumīna līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, savukārt ķermeņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmēja izkliedes tilpumu. Turklāt Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja C-reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti salīdzinājumā ar ne-aziātiem). Šo mainīgo ietekme bija ± 20% robežās no attiecīgā FK parametra tipiskās vai atsauces vērtības, tāpēc devas šiem mainīgajiem nav jāpielāgo. Imūnmodulatoru vienlaicīga lietošana ustekinumaba sadalījumu būtiski neietekmēja.

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

1. fāzes atklāts zāļu mijiedarbības pētījums CNTO1275CRD1003 tika veikts, lai novērtētu ustekinumaba ietekmi uz citohroma P450 enzīma aktivitāti pēc indukcijas un uzturošu devu lietošanas pacientiem ar aktīvu Krona slimību (n = 18). Klīniski nozīmīgas izmaiņas kofeīna (CYP1A2 substrāta), varfarīna (CYP2C9 substrāta), omeprazola (CYP2C19 substrāta), dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāta) vai midazolāma (CYP3A substrāta) iedarbībā, lietojot vienlaicīgi ar ustekinumabu apstiprinātajā ieteicamajā devā pacientiem ar Krona slimību netika novērotas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Ustekinumaba koncentrācija serumā pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma un ķermeņa masu vismaz 10 kg, kopumā bija salīdzināma ar novēroto pieaugušo populācijā ar Krona slimību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Pētījumos ar dzīvniekiem devu līmenis bija apmēram 45 reizes lielāks par lielāko ekvivalento devu, kas paredzēta psoriāzes pacientiem, kā rezultātā pērtiķiem maksimālā koncentrācija serumā bija vairāk nekā 100 reižu lielāka nekā cilvēkiem novērotā.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

EDTA dinātrija sāls dihidrāts
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Metionīns
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta no 1,04 mg/ml līdz 2,08 mg/ml 48 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā un 8 stundas 15 °C-25 °C temperatūrā.

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

26 ml šķīduma I klases stikla 30 ml flakonā, kas noslēgts ar pārklātu hlorbutilgumijas aizbāzni.
Usymro ir pieejams iepakojumā ar 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakonu nedrīkst kratīt. Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai kļuvis duļķains, vai ja tajā ir svešas daļiņas.

<u>Atšķaidīšana</u>
Usymro koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida un jāsagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

1. Pieaugušiem pacientiem un pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg aprēķiniet devu un nepieciešamo Usymro flakonu skaitu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu un 3. tabulu) vai pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg nepieciešamo devu un Usymro flakonu skaitu aprēķiniet, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL). Katrs 26 ml Usymro flakons satur 130 mg ustekinumaba.
2. Ievelciet no 250 ml infūziju maisa un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas ir vienāds ar pievienojamā Usymro tilpumu. (izlejiet 26 ml nātrija hlorīda uz katru nepieciešamo Usymro flakonu, uz 2 flakoniem - izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem - izlejiet 78 ml, uz 4 flakoniem - izlejiet 104 ml).
3. Ievelciet 26 ml Usymro no katra nepieciešamā flakona un pievienojiet to 250 ml infūziju maisam. Galīgajam tilpumam infūzijas maisā jābūt 250 ml. Viegli samaisiet.
4. Pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, deva ir atbilstoši pacienta ĶVL vienreizējas intravenozas (i.v.) Usymro devas veidā. No 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma 100 ml infūziju maisa atvelciet un pēc tam iznīciniet tilpumu, kas atbilst pievienojamam Usymro tilpumam. No katra nepieciešamā flakona atvelciet atbilstošo Usymro tilpumu un pievienojiet to 100 ml infūziju maisam. Galīgajam tilpumam infūziju maisā jābūt 100 ml. Maigi samaisiet.
5. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet atšķaidīto šķīdumu. Nelietot, ja ir redzamas opalescējošas daļiņas, krāsas izmaiņas vai svešas daļiņas.
6. Atšķaidīto šķīdumu ievadiet vismaz vienu stundu. Pēc koncentrāta atšķaidīšanas infūziju maisā infūzija jāpabeidz astoņu stundu laikā pēc atšķaidīšanas.
7. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un visas neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1957/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 14. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām
Usymro 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Usymro 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām
Katrs flakons satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml.

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Katra pilnšļirce satur 45 g ustekinumaba 0,5 ml.

Usymro 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Katra pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba 1 ml.

Ustekinumabs ir pilnībā cilvēka IgG1κ monoklonāla antiviela, kas iegūta no Ķīnas kāmju olnīcu (CHO) šūnu līnijas, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Polisorbāta saturs
Polisorbāta 80 saturs Usymro 45 mg un 90 mg injekciju šķīdumā ir 0,10 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ar pH 5,7-6,3 un osmolalitāti 260-340 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēkļveida psoriāze

Usymro ir paredzēts vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav atbildes reakcija uz cita veida sistēmiskām terapijām, ieskaitot ar ciklosporīnu, metotreksātu (MTX) vai PUVA (psoralēns un A tipa ultravioletie stari), vai kuriem tās ir kontrindicētas vai ir to nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze pediatriskiem pacientiem

Usymro ir paredzēts vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pediatriskiem

pacientiem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuriem cita veida sistēmiskas terapijas vai fototerapijas nav bijušas pietiekami efektīvas vai ir to nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Usymro, viens pats vai kombinācijā ar MTX, ir paredzēts aktīva psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad atbildes reakcija uz iepriekšējo nebioloģisko slimību modificējošo pretreimatisma zāļu (*non-biological disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD*) terapiju ir bijusi nepietiekama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība pieaugušajiem

Usymro ir paredzēts pieaugušu pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību ārstēšanai, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz parasto terapiju vai TNFα antagonistu, zudusi atbildes reakcija vai kuri nepanes parasto terapiju vai TNFα antagonistu.

Krona slimība pediatriskiem pacientiem

Usymro ir paredzēts vidēji smagas līdz smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz parasto vai bioloģisko terapiju vai kuri to nepanesa.

Čūlainais kolīts

Usymro ir indicēts pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālo terapiju vai bioloģiskajiem līdzekļiem, atbildes reakcija uz tiem ir zudusi vai kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Usymro ir paredzēts lietošanai ārstu vadībā un uzraudzībā, kuriem ir pieredze Usymro terapeitiskajās indikācijās minēto slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Perēkļveida psoriāze
Ieteicamā Usymro deva ir 45 mg sākotnējā deva subkutāni, kam pēc 4 nedēļām un turpmāk ik pēc 12 nedēļām seko 45 mg deva.

Pacientiem, kuriem līdz 28. ārstēšanas nedēļai nav bijusi atbildes reakcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Pacienti ar ķermeņa masu > 100 kg
Pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg sākotnējā deva ir 90 mg subkutāni, kam pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām seko 90 mg deva. Šiem pacientiem arī 45 mg ir bijuši efektīvi. Tomēr 90 mg bija lielāka efektivitāte. (skatīt 5.1. apakšpunktu, 5. tabulu).

Psoriātiskais artrīts (PsA)
Ieteicamā Usymro deva ir sākotnējā deva 45 mg subkutāni, kam pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām seko 45 mg deva. Alternatīvi, pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg var lietot 90 mg.

Pacientiem, kuriem līdz 28. ārstēšanas nedēļai nav bijusi atbildes reakcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi
Usymro šajās pacientu grupās nav pētīts. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija
Usymro drošums un efektivitāte bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam vai bērniem ar psoriātisko artrītu līdz 18 gadu vecumam vēl nav noteikta.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)
Ieteicamā Usymro deva, atbilstoši ķermeņa masai, ir norādīta tālāk (1. un 2. tabula). Usymro jāievada 0. un 4. nedēļā, pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

1. tabula. Ieteicamā Usymro deva psoriāzes ārstēšanai pediatriskiem pacientiem

Ķermeņa masa dozēšanas laikā	Ieteicamā deva
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 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) × 0,0083 (ml/kg) vai skatiet 2. tabulu. Aprēķinātais tilpums jānoapaļo līdz tuvākajiem 0,01 ml un jāievada, izmantojot 1 ml graduētu šļirci. Pediatriskiem pacientiem, kuriem jāsaņem mazāka nekā pilna 45 mg deva, ir pieejams 45 mg flakons.

2. tabula. Usymro injekciju tilpumi pediatriskiem psoriāzes pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg

Ķermeņa masa dozēšanas laikā (kg)	Deva (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
44	33,0	0,37

Ķermeņa masa dozēšanas laikā (kg)	Deva (mg)	Injekcijas tilpums (ml)
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

Pacientiem, kuriem līdz 28. ārstēšanas nedēļai nav bijusi atbildes reakcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Krona slimība un čūlainais kolīts
Ārstēšanas shēmā pirmo Usymro devu ievada intravenozi. Intravenozās dozēšanas shēmas devas skatīt Usymro 130 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu apraksta (ZA) 4.2. apakšpunktā.

Pirmā subkutānā 90 mg Usymro deva jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas. Pēc tam ieteicama dozēšana ik pēc 12 nedēļām.

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

Pacientiem, kuriem zūd atbildes reakcija, lietojot devu ik pēc 12 nedēļām, var būt ieguvums no zāļu lietošanas biežuma palielināšanas līdz ik pēc 8 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu, 5.2. apakšpunktu).

Pēc tam pacientiem devu var ievadīt ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām saskaņā ar klīnisko novērtējumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem 16 nedēļas pēc i.v. indukcijas devas vai 16 nedēļas pēc pāriešanas uz 8 nedēļu uzturošo devu nav vērojams terapeitiskais ieguvums, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar Usymro var turpināt imūnmodulatoru un/vai kortikosteroīdu lietošanu. Pacientiem, kuriem ir bijusi atbildes reakcija uz ārstēšanu ar Usymro, kortikosteroīdu lietošanu var samazināt vai pārtraukt saskaņā ar aprūpes standartiem.

Krona slimības un čūlainā kolīta gadījumā, ja terapija tiek pārtraukta, ārstēšanas atsākšana ar subkutānu devu ik pēc 8 nedēļām ir droša un efektīva.

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi
Usymro šajās pacientu grupās nav pētīts. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija

Krona slimība bērniem (no 2 gadu vecuma)
Ārstēšanas shēmā pirmā Usymro deva jāievada intravenozi. Informāciju par intravenozo dozēšanas shēmu skatīt Usymro 130 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ZA 4.2. apakšpunktā.

Pacienti ar ķermeņa masu līdz 40 kg (deva noteikta, pamatojoties uz ĶVL)
Pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību, kuru ķermeņa masa ir līdz 40 kg, ieteicamo subkutāni ievadāmo balstdevu, kas noteikta, pamatojoties uz pacienta ĶVL, skatīt 3. tabulā. Aprēķinātais tilpums jānoapaļo līdz tuvākajam 0,1 ml un jāievada ar graduētu 1 ml šļirci.

3. tabula. Pediatriskiem pacientiem, kuriem ir Krona slimība un ķermeņa masa līdz 40 kg, injicējamie tilpumi

ĶVL diapazons (m^2) laikā, kad pacientam tiek ievadīta deva Ķermeņa masa < 40 kg	**Ieteicamā deva (mg)**	**Injicējamais tilpums (ml)**	**45 mg/0,5 ml flakonu skaits**
0,40 līdz < 0,62	36 mg	0,4	1 flakons
0,62 līdz < 0,95	45 mg	0,5	1 flakons*
0,95 līdz < 1,25	63 mg	0,7	2 flakoni
⩾ 1,25	90 mg	1,0	2 flakoni*

* Nepieciešamās devas ievadīšanai 45 mg/0,5 ml flakonu vietā var izmantot pilnšļirču formu.

Pacienti ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (deva noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu)
Pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ieteicamā balstdeva ir 90 mg subkutāni.

Lietošanas biežums bērniem (no 2 gadu vecuma)
Pirmā subkutānā 90 mg Usymro deva jāievada 8. nedēļā pēc intravenozās devas. Pēc tam devu ieteicams lietot ik pēc 12 nedēļām.

Pacientiem, kuriem zūd atbildes reakcija, lietojot devu ik pēc 12 nedēļām, var būt ieguvums no zāļu lietošanas biežuma palielināšanas līdz ik pēc 8 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu, 5.2. apakšpunktu).

Pēc tam pacientiem devu var ievadīt ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām saskaņā ar klīnisko novērtējumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri zāles saņem ik pēc 12 nedēļām un kuriem ir izzudusi atbildes reakcija, zāles var ievadīt biežāk – ik pēc 8 nedēļām (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri zāles saņem ik pēc 12 vai 8 nedēļām un kuriem ir izzudusi atbildes reakcija un ir zems ustekinumaba minimālais līmenis (< 1,4 µg/ml saskaņā ar ECLIA, ELISA vai līdzvērtīgas testēšanas metodes izmantošanas rezultātu), ja tas ir klīniski indicēts, var palīdzēt devu ievadīšanas starplaiku saīsināšana līdz 4 nedēļām. 12 vai 16 nedēļas pēc tam, kad devu ievadīšanas biežums ir pielāgots līdz ievadīšanai ik pēc 4 nedēļām, vēlreiz jānosaka zāļu minimālais līmenis. Ja minimālais līmenis ir > 7,2 µg/ml, un pacients ir sasniedzis noturīgu atbildes reakciju, devu ievadīšanas starplaiku var nomainīt pret ievadīšanu ik pēc 8 nedēļām.

Pacientiem, kuriem 16 nedēļas pēc i.v. indukcijas devas vai 16 nedēļas pēc devas pielāgošanas nav vērojams terapeitiskais ieguvums, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar Usymro var turpināt imūnmodulatoru, 5-aminosalicilātu (5-ASA), antibiotikas un/vai kortikosteroīdu lietošanu. Pacientiem, kuriem ir bijusi atbildes reakcija uz ārstēšanu ar Usymro, šo zāļu lietošanu var samazināt vai pārtraukt saskaņā ar aprūpes standartiem.

Usymro drošums un efektivitāte Krona slimības ārstēšanā pediatriskiem pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem un kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 10 kg nav noteikta. Dati nav pieejami.

Čūlainais kolīts bērniem
Usymro drošums un efektivitāte, ārstējot čūlaino kolītu pediatriskiem pacientiem vecumā līdz

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

Lietošanas veids

Usymro 45 mg flakoni vai 45 mg un 90 mg pilnšļirces ir paredzētas tikai subkutānām injekcijām. Ja iespējams, jāizvairās injicēt ādas zonās ar psoriāzi.

Pēc pienācīgas apmācības par zemādas injekciju tehniku pacienti vai viņu aprūpētāji var injicēt Usymro, ja ārsts uzskata, ka tas ir lietderīgi. Tomēr ārstam jānodrošina atbilstoša pacientu kontrole. Pacienti vai viņu aprūpētāji jāinstruē injicēt parakstīto Usymro daudzumu saskaņā ar instrukcijā sniegtajiem norādījumiem. Pilnīgi norādījumi par ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Sīkākus norādījumus par sagatavošanu un īpašus piesardzības pasākumus attiecībā uz rīkošanos 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 un atkārtoti aktivizēt latentas infekcijas. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā pacientiem ar psoriāzi, pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, novērotas nopietnas baktēriju, sēnīšu un vīrusu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot tuberkulozes reaktivāciju, citām oportūnistiskām bakteriālām infekcijām (ieskaitot netipisku mikobaktēriju infekciju, listēriju izraisītu meningītu, legionellu izraisītu pneimoniju un nokardiozi), oportūnistiskām sēnīšu infekcijām, oportūnistiskām vīrusu infekcijām (ieskaitot 2. tipa *herpes simplex* izraisītu encefalītu) un parazitārām infekcijām (ieskaitot acu toksoplazmozi).

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

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Usymro pacienti jānovērtē attiecībā uz tuberkulozes infekciju. Usymro nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms Usymro lietošanas jāuzsāk latentas tuberkulozes infekcijas ārstēšana. Pirms Usymro lietošanas uzsākšanas jāapsver arī prettuberkulozes terapija pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nav iespējams apstiprināt atbilstošu ārstēšanas kursu. Pacienti, kuri saņem Usymro, rūpīgi jānovēro, vai ārstēšanas laikā un pēc tās nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi.

Pacientiem jānorāda meklēt medicīnisko palīdzību, ja rodas infekcijas pazīmes vai simptomi. Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, pacients rūpīgi jāuzrauga un Usymro nedrīkst ievadīt, kamēr infekcija nav izzudusi.

Ļaundabīgi audzēji
Tādi imūnsupresanti kā ustekinumabs var paaugstināt ļaundabīgu audzēju risku. Dažiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma ustekinumabu, un pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā pacientiem ar psoriāzi attīstījās ādas un ne-ādas ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ļaundabīgo audzēju risks var būt augstāks psoriāzes pacientiem, kuri slimības laikā ir ārstēti ar citiem bioloģiskiem

līdzekļiem.

Pētījumi, kas ietvertu pacientus ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē, vai kuros pacientiem tiktu turpināta ārstēšana, kuriem ustekinumaba lietošanas laikā attīstās ļaundabīgs audzējs, nav veikti. Tādēļ, apsverot Usymro lietošanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Visi pacienti, īpaši pacienti pēc 60 gadu vecuma, pacienti ar ilgstošu imūnsupresantu terapiju anamnēzē vai pacienti, kuriem anamnēzē ir bijusi ārstēšana ar PUVA, jānovēro attiecībā uz ādas vēža rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sistēmiskās un elpceļu paaugstinātas jutības reakcijas
Ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām pēcreģistrācijas periodā, dažos gadījumos vairākas dienas pēc ārstēšanas. Ir radusies anafilakse un angioedēma. Ja rodas anafilaktiska vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, jāuzsāk atbilstoša terapija un jāpārtrauc Usymro lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ustekinumaba pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par alerģiska alveolīta, eozinofilās pneimonijas un neinfekciozas organizējošas pneimonijas gadījumiem. Klīniskās izpausmes ietvēra klepu, aizdusu un intersticiālus infiltrātus pēc vienas līdz trim devām. Nopietni iznākumi ietvēra elpošanas mazspēju un ilgstošu hospitalizāciju. Ziņots par uzlabošanos pēc ustekinumaba lietošanas pārtraukšanas un dažos gadījumos arī kortikosteroīdu ievadīšanas. Ja infekcija ir izslēgta un diagnoze apstiprināta, pārtrauciet ustekinumaba lietošanu un uzsāciet atbilstošu ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulāri notikumi
Pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā pacientiem ar psoriāzi, kas tika pakļauti ustekinumaba iedarbībai, novēroti kardiovaskulāri notikumi, ieskaitot miokarda infarktu un cerebrovaskulārus traucējumus. Ārstēšanas laikā ar ustekinumabu regulāri jāizvērtē kardiovaskulāro slimību riska faktori.

Jutīgums pret lateksu
Usymro pilnšļirces adatas uzgalis ir izgatavots no sausa dabiskā kaučuka (lateksa atvasinājums), kas pret lateksu jutīgiem cilvēkiem var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Vakcinācija
Dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas (tādas kā *Bacillus Calmette - Guérin* (BCG)) ieteicams nelietot vienlaicīgi ar Usymro. Specifiski pētījumi pacientiem, kuri nesen saņēmuši dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnas, nav veikti. Dati par infekcijas sekundāru pārnešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem ustekinumabu, nav pieejami. Pirms vakcinācijas ar dzīvu vīrusu vai dzīvu baktēriju vakcīnu ārstēšana ar Usymro jāpārtrauc vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās devas, un to var atsākt ne ātrāk kā vismaz 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Zāļu parakstītājiem jāiepazīstas ar konkrētās vakcīnas zāļu aprakstu, lai iegūtu papildu informāciju un norādījumus par vienlaicīgu imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu pēc vakcinācijas.

Dzīvu vakcīnu (tādu kā BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav ieteicama divpadsmit mēnešus pēc piedzimšanas vai līdz brīdim, kad ustekinumaba līmenis zīdaiņiem serumā nav nosakāms (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdainim ir skaidrs klīnisks ieguvums un viņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms, var apsvērt agrāku dzīvas vakcīnas ievadīšanu.

Pacienti, kuri saņem Usymro, var vienlaicīgi saņemt inaktivētas vai nedzīvas vakcīnas.

Ilgstoša ārstēšana ar Usymro nenomāc humorālo imūnreakciju uz pneimokoku polisaharīdu vai stingumkrampju vakcīnām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga imūnsupresīva terapija
Psoriāzes pētījumos ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar imūnsupresantiem, ieskaitot bioloģiskos līdzekļus, vai fototerapiju, nav novērtēta. Psoriātiskā artrīta pētījumos MTX vienlaicīga lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta

pētījumos vienlaicīga imūnsupresantu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Jāievēro piesardzība, apsverot citu imūnsupresantu un Usymro vienlaicīgu lietošanu vai pārejot no citiem imūnsupresīviem bioloģiskiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnterapija
Ustekinumabs nav novērtēts pacientiem, kuriem veikta alerģijas imūnterapija. Nav zināms, vai Usymro var ietekmēt alerģijas imūnterapiju.

Nopietni ādas stāvokļi
Pēc ārstēšanas ar ustekinumabu pacientiem ar psoriāzi ziņots par eksfoliatīvu dermatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar perēkļveida psoriāzi slimības dabiskās norises gaitā var attīstīties eritrodermiskā psoriāze ar simptomiem, kas var klīniski neatšķirties no eksfoliatīvā dermatīta. Pacienta psoriāzes uzraudzības ietvaros ārstiem uzmanīgi jāseko eritrodermiskās psoriāzes vai eksfoliatīvā dermatīta simptomiem. Ja šie simptomi rodas, jāuzsāk atbilstoša terapija. Usymro lietošana jāpārtrauc, ja ir aizdomas par reakciju uz zālēm.

Ar vilkēdi saistīti stāvokļi
Pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, ziņots par ar vilkēdi saistītu stāvokļu gadījumiem, ieskaitot ādas sarkano vilkēdi un vilkēdei līdzīgu sindromu. Ja rodas bojājumi, īpaši saules iedarbībai pakļautās ādas vietās vai, ja tos pavada artralģija, pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja ar vilkēdi saistīta stāvokļa diagnoze tiek apstiprināta, ustekinumaba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Īpašas populācijas
Gados vecāki cilvēki
Vispārīgas efektivitātes vai drošuma atšķirības pacientiem vecumā no 65 gadiem, kuri saņēma ustekinumabu, klīniskajos pētījumos ar apstiprinātām indikācijām netika novērotas, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, tomēr pacientu skaits pēc 65 gadu vecuma nav pietiekams, lai noteiktu, vai viņu atbildes reakcija atšķiras no tās, kas novērota jaunākiem pacientiem. Tā kā gados vecāku cilvēku populācijā ir lielāka infekciju sastopamība, gados vecāku cilvēku ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Šīs zāles satur 0,05 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 45 mg/0,5 ml flakonā un pilnšļircē un 0,10 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 90 mg/ml pilnšļircē, kas atbilst 0,10 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar Usymro.

Dzīvu vakcīnu (tādu kā BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav ieteicama divpadsmit mēnešus pēc piedzimšanas vai līdz brīdim, kad ustekinumaba līmenis zīdaiņiem serumā nav nosakāms (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdainim ir skaidrs klīnisks ieguvums un viņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms, var apsvērt agrāku dzīvas vakcīnas ievadīšanu.

3. fāzes pētījumu populāciju farmakokinētikas analīzēs pacientiem ar psoriāzi tika pētīta visbiežāk vienlaikus lietoto zāļu (ieskaitot paracetamolu, ibuprofēnu, acetilsalicilskābi, metformīnu, atorvastatīnu, levotiroksīnu) ietekme uz ustekinumaba farmakokinētiku. Norādījumu par mijiedarbību ar šīm vienlaikus lietotajām zālēm nebija. Šīs analīzes pamatā bija tas, ka vismaz 100 pacienti (> 5% no pētītās populācijas) vienlaikus tika ārstēti ar šīm zālēm vismaz 90% no pētījuma perioda. Ustekinumaba farmakokinētiku neietekmēja MTX, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL), 6-merkaptopurīna, azatioprīna un perorālo kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana pacientiem ar psoriātisko artrītu, Krona slimību vai čūlainu kolītu vai iepriekšēju anti-TNFα līdzekļu iedarbību pacientiem ar psoriātisku artrītu vai Krona slimību vai iepriekšēja bioloģisko līdzekļu (t.i., anti-TNFα līdzekļu un/vai vedolizumaba) iedarbība uz pacientiem ar čūlainu kolītu.

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 ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar imūnsupresantiem, ieskaitot bioloģiskos līdzekļus, vai fototerapiju nav novērtēta. Psoriātiskā artrīta pētījumos MTX vienlaicīga lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresantu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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

Grūtniecība
Prospektīvi apkopoti dati par vidēji lielu grūtniecību skaitu pēc ustekinumaba iedarbības ar zināmu iznākumu, ieskaitot vairāk nekā 450 grūtniecību, kas zāļu iedarbībai tika pakļautas pirmajā trimestrī, neliecina par paaugstinātu smagu iedzimtu anomāliju 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 pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Piesardzības nolūkos vēlams izvairīties no Usymro lietošanas grūtniecības laikā.

Ustekinumabs šķērso placentu un ir konstatēts zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar ustekinumabu. Tā klīniskā ietekme nav zināma, tomēr infekcijas risks zīdaiņiem, kas *in utero* tiek pakļauti ustekinumaba iedarbībai, var būt paaugstināts pēc piedzimšanas. Dzīvu vakcīnu (tādu kā BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, nav ieteicama divpadsmit mēnešus pēc piedzimšanas vai līdz brīdim, kad ustekinumaba līmenis zīdaiņiem serumā nav nosakāms (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdainim ir skaidrs klīnisks ieguvums un viņa serumā ustekinumaba līmenis nav nosakāms, var apsvērt agrāku dzīvas vakcīnas ievadīšanu.

Barošana ar krūti
Ierobežoti dati no publicētās literatūras liecina, ka ustekinumabs izdalās mātes pienā ļoti nelielā daudzumā. Nav zināms, vai ustekinumabs uzsūcas sistēmiski pēc norīšanas. Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem ustekinumabs var izraisīt nevēlamas blakusparādības, jāpieņem lēmums par to, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti ārstēšanas laikā un līdz 15 nedēļām pēc ārstēšanas, vai pārtraukt terapiju ar Usymro, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Usymro terapijas sievietei.

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Usymro neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Biežākās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem klīnisko pētījumu kontrolētajos periodos bija nazofaringīts (6,9% ar ustekinumabu ārstēto pacientu un 5,4% placebo lietojušo pacientu) un galvassāpes (7,0% ar ustekinumabu ārstēto pacientu un 5,2% placebo lietojušo pacientu). Visnopietnākā ustekinumaba ziņotā nevēlamā blakusparādība ir nopietnas paaugstinātas jutības

reakcijas, ieskaitot anafilaksi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopējais drošuma profils pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlainu kolītu bija līdzīgs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
Zemāk aprakstītie drošuma dati atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem 14 II un III fāzes pētījumos 6 710 pacientiem (4 135 ar psoriāzi un/vai psoriātisko artrītu, 1 749 ar Krona slimību un 826 pacientiem ar čūlainu kolītu). Tas ietver ustekinumaba iedarbību klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu vismaz 6 mēnešus (4 577 pacienti) vai vismaz 1 gadu (3 648 pacienti). 2 194 pacienti ar psoriāzi, Krona slimību vai čūlaino kolītu zāļu iedarbībai tika pakļauti vismaz 4 gadus, bet 1 148 pacienti ar psoriāzi vai Krona slimību – vismaz 5 gadus.

4. tabulā sniegts saraksts ar nevēlamajām blakusparādībām pieaugušo psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos, kā arī nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā. Nevēlamās blakusparādības klasificētas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Biežums: Nevēlama blakusparādība**
Infekcijas un infestācijas	Bieži: augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts, sinusīts Retāk: celulīts, zobu infekcijas, *herpes zoster*, apakšējo elpceļu infekcija, augšējo elpceļu vīrusu infekcija, vulvovaginmāla sēnīšu infekcija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot izsitumus, nātreni) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot anafilaksi, angioedēmu)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: orofaringeālas sāpes Retāk: aizlikts deguns Reti: alerģisks alveolīts, eozinofilā pneimonija Ļoti reti: organizējoša pneimonija*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze Retāk: pustuloza psoriāze, ādas eksfoliācija, akne Reti: eksfoliatīvs dermatīts, hipersensitīvs vaskulīts Ļoti reti: bullozais pemfigoīds, ādas sarkanā vilkēde
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: muguras sāpes, mialģija, artralģija Ļoti reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas	Bieži: nogurums, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums: Nevēlama blakusparādība
vietā	Retāk: reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot asiņošanu, hematomu, sacietējumu, pietūkumu un niezi), astēnija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas
Placebo kontrolētajos pētījumos pacientiem ar psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu infekcijas vai nopietnas infekcijas rādītāji bija līdzīgi pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, un pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo. Šo klīnisko pētījumu placebo kontrolētajā periodā infekcijas rādītājs bija 1,36 uz vienu novērošanas pacientgadu ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem un 1,34 pacientiem, kuri ārstēti ar placebo. Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem nopietnu infekciju rašanās rādītājs bija 0,03 uz vienu novērošanas pacientgadu (30 nopietnas infekcijas 930 novērošanas pacientgados) un 0,03 pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (15 nopietnas infekcijas 434 novērošanas pacientgados) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētajos un nekontrolētajos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu periodos, kas saistīti ar 15 227 pacientgadu ustekinumaba iedarbību uz 6 710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi; 1,7 gadi psoriātiskās slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos. Infekcijas biežums bija 0,85 uz vienu pacientgadu pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, un nopietnu infekciju biežums bija 0,02 uz novērošanas pacientgadu ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem (289 nopietnas infekcijas 15 227 novērošanas pacientgados) un ziņotās nopietnās infekcijas ietvēra pneimoniju, anālo abscesu, celulītu, divertikulītu, gastroenterītu un vīrusu infekcijas.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar latentu tuberkulozi, kuri vienlaikus tika ārstēti ar izoniazīdu, tuberkuloze neattīstījās.

Ļaundabīgi audzēji
Ar placebo kontrolēto psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu laikā ļaundabīgu audzēju sastopamība, izņemot ne-melanomas ādas vēzi, bija 0,11 uz 100 novērošanas pacientgadiem pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu (1 pacients 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,23 pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (1 pacients 434 novērošanas pacientgados). Ne-melanomas ādas vēža sastopamība bija 0,43 uz 100 novērošanas pacientgadiem pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu (4 pacienti 929 novērošanas pacientgados), salīdzinot ar 0,46 pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (2 pacienti 433 novērošanas pacientgados).

Kontrolētajos un nekontrolētajos psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu periodos, kas saistīti ar 15 205 pacientgadu ustekinumaba iedarbību uz 6 710 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,2 gadi; 1,7 gadi psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 2,3 gadi čūlainā kolīta pētījumos. Ļaundabīgi audzēji, izņemot ne-melanomas ādas vēzi, tika ziņoti 76 pacientiem 15 205 novērošanas pacientgados (sastopamība 0,50 uz 100 novērošanas pacientgadiem pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu). Ziņotā ļaundabīgo audzēju sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, bija salīdzināma ar paredzamo sastopamību vispārējā populācijā (standartizēta sastopamības attiecība = 0,94 [95% ticamības intervāls: 0,73; 1,18], koriģēta pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji, izņemot ne-melanomas ādas vēzi, bija prostatas, melanomas, kolorektālais un krūts vēzis. Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem ne-melanomas ādas vēža sastopamība bija 0,46 uz 100 novērošanas pacientgadiem (69 pacienti 15 165 novērošanas pacientgados). Pacientu attiecība ar bazālo un plakanšūnu ādas vēzi (3:1) ir salīdzināma ar vispārējā populācijā paredzamo attiecību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas
Ustekinumaba klīnisko pētījumu psoriāzes un psoriātiskā artrīta kontrolētajā laikā izsitumi un nātrene tika novērota < 1% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti no 6 gadu vecuma ar perēkļveida psoriāzi
Ustekinumaba drošums tika pētīts divos 3. fāzes pētījumos ar pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi. Pirmais pētījums tika veikts ar 110 pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kurus ārstēja līdz 60 nedēļām, bet otrajā pētījumā bija 44 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kurus ārstēja līdz 56 nedēļām. Kopumā šajos divos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības ar drošuma datiem līdz 1 gadam bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Pediatriskie pacienti no 2 gadu vecumaar Krona slimību
Ustekinumaba drošums tika pētīts vienā 1. fāzes un vienā 3. fāzes pētījumā ar pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību. 34 pacienti 1. fāzes pētījumā tika novēroti ne ilgāk kā 240 nedēļas un 101 pacients 3. fāzes pētījumā tika novērots ne ilgāk kā 68 nedēļas.
Kopumā drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar Krona slimību.

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

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos vienreizējas devas līdz 6 mg/kg ir ievadītas intravenozi bez devu ierobežojošas toksicitātes. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams novērot, vai nerodas jebkādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāuzsāk atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms
Ustekinumabs ir pilnībā cilvēka IgG1κ monoklonāla antiviela, kas specifiski saistās ar cilvēka citokīnu interleikīna (IL)-12 un IL-23 kopīgo p40 proteīna apakšvienību. Ustekinumabs inhibē cilvēka IL-12 un IL-23 bioaktivitāti, neļaujot p40 saistīties ar IL-12Rβ1 receptora proteīnu, kas ekspresēts uz imūnšūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau ir piesaistīti IL-12Rβ1 šūnu virsmas receptoriem. Tādējādi ustekinumabs, visticamāk, neveicinās komplementa vai antivielu izraisītu citotoksicitāti šūnās ar IL-12 un/vai IL-23 receptoriem. IL-12 un IL-23 ir heterodimēri citokīni, ko izdala tādas aktivētas antigēnu saturošas šūnas kā makrofāgi un dendrīta šūnas, un abi citokīni piedalās imūnajās funkcijās; IL-12 stimulē dabiskās galētājšūnas (*natural killer*, *NK*) un veicina CD4+ T šūnu diferenciāciju T helperu 1 (Th1) fenotipa virzienā, IL-23 inducē T helperu 17 (Th17) ceļu. Tomēr IL-12 un IL-23 patoloģiska regulācija ir saistīta ar tādām imūnmediētām slimībām kā psoriāze, psoriātiskais artrīts, Krona slimība un čūlainais kolīts.

Sasaistot IL-12 un IL-23 kopīgo p40 apakšvienību, ustekinumabs var klīniski ietekmēt psoriāzi, psoriātisko artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu, pārtraucot Th1 un Th17 citokīnu ceļus, kas ir šo slimību patoloģijas pamatā.

Krona slimības pacientiem ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru samazināšanos, ieskaitot C-reaktīvā proteīna (CRP) un fekālo kalprotektīnu indukcijas fāzes laikā, kas pēc tam saglabājās visā uzturošajā fāzē. CRP tika izvērtēts pētījuma pagarinājuma laikā, un uzturošās terapijas

laikā novērotais samazinājums parasti saglabājās līdz 252 nedēļai.
Pacientiem ar čūlaino kolītu ārstēšana ar ustekinumabu indukcijas fāzes laikā izraisīja iekaisuma marķieru, tostarp CRP un fekāliju kalprotektīna, līmeņa pazemināšanos, kas saglabājās visā balstterapijas fāzē un pētījuma pagarinājumā līdz 200. nedēļai.

Imunizācija
2. psoriāzes pētījuma (PHOENIX 2) ilgtermiņa pagarinājuma laikā pieaugušiem pacientiem, kuri vismaz 3,5 gadus tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīga antivielu reakcija gan pret pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju vakcīnām kā nesistēmiski ārstētai psoriāzes kontroles grupai. Līdzīgam pieaugušo pacientu īpatsvaram attīstījās antipneimokoku un pretstingumkrampju antivielu aizsardzības līmenis, un antivielu titri bija līdzīgi ar ustekinumabu ārstētiem un kontroles grupas pacientiem.

Klīniskā efektivitāte

Perēkļveida psoriāze (pieaugušajiem)
Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta 1 996 pacientiem divos randomizētos, dubulmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi un kuri bija kandidāti fototerapijai vai sistēmiskai terapijai. Turklāt, randomizētā, maskētā vērtētāja aktīvi kontrolētā pētījumā tika salīdzināts ustekinumabs un etanercepts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz ciklosporīnu, MTX vai PUVA, to lietošanas nepanesamība vai kontrindikācijas.

1. psoriāzes pētījumā (PHOENIX 1) tika novērtēti 766 pacienti. 53% šo pacientu pret citu sistēmisku terapiju vai nu nebija atbildes reakcijas, bija nepanesamība vai kontrindikācijas. Pacienti, kas bija randomizēti ustekinumaba lietošanai, 0. un 4. nedēļā saņēma 45 mg vai 90 mg devu, kam sekoja tāda pati deva ik pēc 12 nedēļām. Pacienti, kas bija randomizēti placebo saņemšanai, 0. un 4. nedēļā, 12. un 16. nedēļā pārgāja uz ustekinumabu (45 mg vai 90 mg), kam sekoja dozēšana ik pēc 12 nedēļām. Pacienti, kas sākotnēji bija randomizēti ustekinumaba saņemšanai un 28. un 40. nedēļā sasniedza atbildes reakciju saskaņā ar Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksu 75 (*PASI* uzlabošanās par vismaz 75%, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli), gan 28., gan 40. nedēļā tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu ustekinumabu ik pēc 12 nedēļām vai placebo (t.i., terapijas atcelšana). Pacienti, kuri 40. nedēļā tika atkārtoti randomizēti placebo grupā, ustekinumaba lietošanu atsāka pēc savas sākotnējās dozēšanas shēmas, kad viņiem bija vismaz 50% *PASI* uzlabojuma zudums 40. nedēļā. Visi pacienti tika novēroti līdz 76 nedēļām pēc pirmās pētījuma zāļu ievadīšanas.

2. psoriāzes pētījumā (PHOENIX 2) tika novērtēti 1 230 pacienti. 61% šo pacientu pret citu sistēmisku terapiju vai nu nebija atbildes reakcijas, bija nepanesamība vai kontrindikācijas. Pacienti, kas bija randomizēti ustekinumaba lietošanai, 0. un 4. nedēļā saņēma 45 mg vai 90 mg devu nedēļā, kam sekoja papildu deva pēc 16 nedēļām. Pacienti, kas bija randomizēti placebo saņemšanai, 0. un 4. nedēļā, 12. un 16. nedēļā pārgāja uz ustekinumabu (45 mg vai 90 mg). Visi pacienti tika novēroti līdz 52 nedēļām pēc pirmās pētījuma zāļu ievadīšanas.

3. psoriāzes pētījumā (ACCEPT) tika novērtēti 903 pacienti ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi, kuriem nebija atbilstošas atbildes reakcijas pret citu sistēmisku terapiju, bija nepanesamība vai kontrindikācijas, un tika salīdzināta ustekinumaba efektivitāte ar etanerceptu, un novērtēts ustekinumaba un etanercepta drošums. Pētījuma 12 nedēļu aktīvi kontrolētajā 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.

1. un 2. psoriāzes pētījuma sākumā slimības raksturlielumi kopumā bija līdzīgi visās ārstēšanas grupās ar *PASI* rādītāja mediānu no 17 līdz 18, sākuma ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) mediānu ≥ 20 un dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*) mediānu robežās no 10 līdz 12. Apmēram vienai trešdaļai (1. psoriāzes pētījums) un vienai ceturtdaļai (2. psoriāzes pētījums) pacientu bija psoriātiskais artrīts (PsA). Līdzīga slimības smaguma pakāpe tika novērota arī 3. psoriāzes pētījumā.

Primārais mērķa kritērijs šajos pētījumos bija to pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza *PASI* 75 atbildes reakciju salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (skatīt 5. un 6. tabulu).

5. 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] $p < 0,001$ ustekinumaba 45 mg vai 90 mg lietošanai, salīdzinot ar placebo (PBO).
[b] ĀVV = ārsta vispārējā izvērtējumā

6. tabula. Kopsavilkums par klīniskās 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 lietošanai, salīdzinot ar etanerceptu.
[b] p = 0,012 45 mg ustekinumaba grupā, salīdzinot ar etanerceptu.

1. psoriāzes pētījumā *PASI* 75 uzturēšana bija ievērojami pārāka nepārtrauktas ārstēšanas gadījumā, salīdzinot ar ārstēšanas atcelšanu (p < 0,001). Līdzīgi rezultāti tika novēroti ar katru ustekinumaba devu. Pēc 1 gada (52. nedēļā) 89% pacientu, kas atkārtoti randomizēti uzturošai ārstēšanai, bija *PASI* 75 atbildes reakcija, salīdzinot ar 63% pacientu, kas bija atkārtoti randomizēti placebo (ārstēšanas atcelšana) (p < 0,001). Pēc 18 mēnešiem (76. nedēļā) 84% pacientu, kas tika atkārtoti randomizēti uzturošai ārstēšanai, bija *PASI* 75 atbildes reakcija, salīdzinot ar 19% pacientu, kas atkārtoti randomizēti placebo (ārstēšanas pārtraukšana). Pēc 3 gadiem (148. nedēļā) 82% pacientu, kas tika atkārtoti randomizēti uzturošai ārstēšanai, bija *PASI* 75 atbildes reakcija. Pēc 5 gadiem (244. nedēļā) 80% pacientu, kas tika atkārtoti randomizēti uzturošai ārstēšanai, bija *PASI* 75 atbildes reakcija.

Pacientiem, kuri tika atkārtoti randomizēti placebo un kuri atsāka sākotnējo ustekinumaba ārstēšanas shēmu pēc ≥ 50% *PASI* uzlabošanās zuduma, 85% pacientu atguva *PASI* 75 atbildes reakciju 12 nedēļu laikā pēc terapijas atsākšanas.

1. psoriāzes pētījumā 2. un 12. nedēļā katrā ustekinumaba ārstēšanas grupā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli tika novēroti ievērojami lielāki *DLQI* uzlabojumi, salīdzinot ar placebo. Uzlabojumi saglabājās līdz 28. nedēļai. Līdzīgi ievērojami uzlabojumi tika novēroti 2. psoriāzes pētījumā 4. un 12. nedēļā, kas saglabājās līdz 24. nedēļai. 1. psoriāzes pētījumā uzlabojumi nagu psoriāzes (Nagu psoriāzes smaguma indekss), SF-36 fizisko un garīgo dimensiju kopsavilkuma rādītāju un Niezes vizuālo analogu skalā (VAS) katrā ustekinumaba terapijas grupā arī bija nozīmīgi, salīdzinot ar placebo. 2. psoriāzes pētījumā vērtējums pēc Slimnīcas trauksmes un depresijas skalas *(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*) un Darba ierobežojumu anketas (*Work Limitations Questionnaire, WLQ*) arī ievērojami uzlabojās katrā ustekinumaba ārstēšanas grupā, salīdzinot ar placebo.

Psoriātiskais artrīts (PsA) (pieaugušajiem)
Pieaugušiem pacientiem ar aktīvu PsA ustekinumabs uzlaboja pazīmes un simptomus, fizisko funkciju un ar veselību saistītu dzīves kvalitāti un palēnināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu.

Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēta 927 pacientiem divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 5 pietūkušas locītavas un

≥ 5 jutīgas locītavas), neskatoties uz nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) vai slimību modificējošu pretreimatisma (*disease modifying anti-rheumatic*, *DMARD*) terapiju. Pacientiem šajos pētījumos PsA diagnoze bija vismaz 6 mēnešus. Tika iekļauti pacienti ar visiem PsA apakštipiem, ieskaitot poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (39%), spondilītu ar perifēru artrītu (28%), asimetrisku perifēru artrītu (21%), distālu interfalangeālu iesaisti (12%) un *arthritis mutilans* (0,5%). Abu pētījumu sākumā vairāk nekā 70% un 40% pacientu bija attiecīgi entezīts un daktilīts. Pacienti tika randomizēti, lai 0. un 4. nedēļā subkutāni saņemtu ārstēšanu ar 45 mg, 90 mg ustekinumaba vai placebo, kam sekoja devas ik pēc 12 nedēļām (*q12w*). Apmēram 50% pacientu turpināja lietot stabilas MTX devas (≤ 25 mg nedēļā).

1. PsA pētījumā (PSUMMIT I) un 2. PsA pētījumā (PSUMMIT II) attiecīgi 80% un 86% pacientu iepriekš bija ārstēti ar *DMARD*. 1. pētījumā iepriekšēja ārstēšana ar pretvēža nekrozes faktora α (TNF) līdzekli nebija atļauta. 2. pētījumā lielākā daļa pacientu (58%, n = 180) iepriekš bija ārstēti ar vienu vai vairākiem anti-TNFα līdzekļiem, no kuriem vairāk nekā 70% bija pārtraukuši ārstēšanu ar anti-TNFα efektivitātes trūkuma vai nepanesamības dēļ.

Simptomi
Ārstēšana ar ustekinumabu 24. nedēļā ievērojami uzlaboja slimības aktivitātes rādītājus, salīdzinot ar placebo. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 24. nedēļā sasniedza Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology, ACR*) 20 atbildes reakciju. Galvenie efektivitātes rezultāti ir norādīti zemāk 7. tabulā.

7. tabula. Pacientu skaits, kuri 24. nedēļā sasniedza klīnisko atbildes reakciju psoriātiskā artrīta 1. pētījumā (PSUMMIT I) un 2. pētījumā (PSUMMIT II)

	1. psoriātiskā artrīta pētījums			**2. psoriātiskā artrīta pētījums**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 g**
Randomizēto pacientu skaits	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 atbildes reakcija, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50 atbildes reakcija, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70 atbildes reakcija, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Pacientu skaits ar ≥ 3% ĶVL[d]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 atbildes reakcija, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI 90 atbildes reakcija, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Kombinētā *PASI* 75 un *ACR* 20 atbildes reakcija, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Pacientu skaits 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%)

	1. psoriātiskā artrīta pētījums			2. psoriātiskā artrīta pētījums		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 g**
Pacientu skaits ar ≥ 3% ĶVL[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 ≥ 3% ĶVL[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 atbildes reakcija, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[p] < 0,001

[b] p < 0,05

[c] p = NN

[d] Pacientu skaits ar ≥ 3% ĶVL psoriāzi pētījuma sākumā

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

Pacientu īpatsvars, kuri 24. nedēļā sasniedza atbildes reakciju pēc modificētiem PsA atbildes reakcijas kritērijiem (PsARC), arī bija ievērojami lielāks ustekinumaba grupās, salīdzinot ar placebo. PsARC atbildes reakcija saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. Lielākā daļa ar ustekinumabu ārstēto pacientu, kuriem bija spondilīts ar perifēro artrītu kā primāro izpausmi, 24. nedēļā uzrādīja 50 un 70 procentu uzlabojumu Bath ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI*) rādītājos, salīdzinot ar placebo.

Atbildes reakcija, kas novērota ar ustekinumabu ārstētajās grupās, bija līdzīga pacientiem, kuri vienlaicīgi gan saņēma, gan nesaņēma MTX, un saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. Iepriekš ar anti-TNFα līdzekļiem ārstētiem pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, 24. nedēļā bija izteiktāka atbildes reakcija nekā pacientiem, kuri saņēma placebo (ACR 20 atbildes reakcija 24. nedēļā, lietojot 45 mg un 90 mg devas, bija attiecīgi 37% un 34%, salīdzinot ar placebo 15%; p < 0,05), un atbildes reakcija saglabājās līdz 52. nedēļai.

Pacientiem ar entezītu un/vai daktilītu sākuma stāvoklī PsA 1. pētījuma 24. nedēļā ustekinumaba grupās tika novērots ievērojams entezīta un daktilīta rādītāju uzlabojums, salīdzinot ar placebo. PsA 2. pētījuma 24. nedēļā 90 mg ustekinumaba grupā tika novērots ievērojams entezīta rādītāja un skaitlisks daktilīta rādītāja uzlabojums (statistiski nenozīmīgs), salīdzinot ar placebo. Entezīta rādītāja un daktilīta rādītāja uzlabojumi saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai.

Rentgenogrāfiski noteiktā atbildes reakcija
Strukturālie bojājumi abās rokās un pēdās tika izteikti kā izmaiņas kopējā van der Heides-Šarpa (*van der Heijde-Sharp)* rādītājā (vdH-S rādītājs), modificētam atbilstoši PsA, pievienojot roku distālo starpfalangeālo locītavu raksturojošos parametrus, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Tika veikta iepriekš definēta integrēta analīze, apvienojot datus par 927 pacientiem no PsA 1. un 2. pētījuma. Salīdzinot ar placebo, ustekinumabs statistiski nozīmīgi samazināja strukturālo bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc izmaiņām kopējā modificētajā vdH-S rādītājā no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai (vidējais ± SN rādītājs placebo grupā bija 0,97 ± 3,85, salīdzinot attiecīgi ar 0,40 ± 2,11 un 0,39 ± 2,40 ustekinumaba 45 mg (p < 0,05) un 90 mg (p < 0,001) devu grupās). Šī iedarbība tika novērota PsA 1. pētījumā. Iedarbību uzskata par pierādītu neatkarīgi no vienlaicīgas MTX lietošanas, un tā saglabājās līdz 52. nedēļai (integrētā analīze) un 100. nedēļai (PsA 1. pētījums).

Fiziskā funkcija un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte
Ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem 24. nedēļā novēroja ievērojamu fizisko funkciju uzlabošanos, ko vērtēja pēc invaliditātes indeksa Veselības izvērtējuma aptaujā (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI*). Klīniski nozīmīga ≥ 0,3 HAQ-DI rādītāja uzlabošanos sasniegušo pacientu īpatsvars salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli arī bija ievērojami lielāks ustekinumaba grupās nekā placebo grupās. *HAQ-DI* rādītāja uzlabošanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai.

24. nedēļā ustekinumaba grupā ievērojami uzlabojās *DLQI* rādītāji, salīdzinot ar placebo, kas saglabājās līdz 52. un 100. nedēļai. PsA 2. pētījuma 24. nedēļā ustekinumaba grupās ievērojami uzlabojās Hronisku slimību terapijas noguruma (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F*) funkcionālā novērtējuma rādītāji, salīdzinot ar placebo. Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīniski nozīmīgu noguruma uzlabojumu (4 punkti pēc *FACIT-F*), arī bija ievērojami lielāks ustekinumaba grupās, salīdzinot ar placebo. *FACIT* rādītāju uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai.

Krona slimība
Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēta trīs randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, daudzcentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [*Crohn's Disease Activity Index, CDAI*] rādītājs ≥ 220 un ≤ 450). Klīniskās izstrādes programma sastāvēja no diviem 8 nedēļas ilgiem intravenozas indukcijas pētījumiem (UNITI-1 un UNITI-2), kam sekoja 44 nedēļu ilgs subkutānas uzturošas terapijas pētījums ar randomizētu atcelšanu (IM-UNITI), kas veidoja 52 terapijas nedēļas.

Indukcijas pētījumi ietvēra 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientus. Primārais mērķa kritērijs abos indukcijas pētījumos bija pacientu īpatsvars ar klīnisko atbildes reakciju (definēts kā *CDAI* rādītāja samazinājums par ≥ 100 punktiem) 6. nedēļā. Efektivitātes dati tika apkopoti un analizēti līdz 8. nedēļai abos pētījumos. Bija atļautas perorālo kortikosteroīdu, imūnmodulatoru, aminosalicilātu un antibiotiku vienlaikus lietotas devas, un 75% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm. Abos pētījumos pacientus randomizēja, lai 0. nedēļā saņemtu vienu intravenozu ieteicamo pakāpeniski pielāgoto devu apmēram 6 mg/kg (skatīt Usymro 130 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu), fiksētu 130 mg ustekinumaba devu vai placebo.

UNITI-1 pacientiem iepriekšējā anti-TNFα terapija bija neveiksmīga vai to nepanesa. Apmēram 48% pacientu bija neveiksmīga 1 iepriekšējā anti-TNFα terapija, un 52% bija neveiksmīgas 2 vai 3 iepriekšējās anti-TNFα terapijas. Šajā pētījumā 29,1% pacientu bija neatbilstoša sākotnējā atbildes reakcija (bez primāras atbildes reakcijas), 69,4% bija atbildes reakcija, bet tā zuda (bez sekundāras atbildes reakcijas) un 36,4% bija anti-TNFα terapijas nepanesamība.

UNITI-2 pacientiem bija vismaz viena neveiksmīga parastā terapija, ieskaitot kortikosteroīdus vai imūnmodulatorus, un viņi iepriekš vai nu nebija saņēmuši (68,6%), vai arī bija saņēmuši anti-TNFα terapiju, bet tā nebija neveiksmīga (31,4%).

Gan UNITI-1, gan UNITI-2 gadījumā ievērojami lielākai daļai ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija klīniskā atbildes reakcija un remisija, salīdzinot ar placebo (8. tabula). Pacientiem, kuri ārstēti ar ustekinumabu, klīniskā atbildes reakcija un remisija bija nozīmīga jau 3. nedēļā un turpināja uzlaboties līdz 8. nedēļai. Šajos indukcijas pētījumos efektivitāte bija lielāka un noturīgāka pakāpeniski pielāgoto devu grupā, salīdzinot ar 130 mg devas grupu, un tādēļ intravenozai indukcijai ir ieteicama pakāpeniska devas pielāgošana.

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

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Ieteicamā ustekinumaba deva**	**Placebo N = 209**	**Ieteicamā ustekinumaba deva**

		N = 249		N = 209
Klīniskā remisija, 8. nedēļa	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klīniskā atbildes reakcija (100 punkti), 6. nedēļa	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klīniskā atbildes reakcija (100 punkti), 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]

Klīniskā remisija tiek definēta kā *CDAI* rādītājs < 150; Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā *CDAI* rādītāja samazināšanās par vismaz 100 punktiem vai klīniskā remisija.
70 punktu atbilde ir definēta kā *CDAI* rādītāja samazinājums par vismaz 70 punktiem
* Neveiksmīga anti-TNFα terapija
** Neveiksmīga parastā terapija
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Uzturošās terapijas pētījumā (IM-UNITI) tika vērtēti 388 pacienti, kuri UNITI-1 un UNITI-2 pētījumos 8. nedēļā sasniedza 100 punktu klīnisko atbildes reakciju. Pacientus randomizēja, lai viņi saņemtu subkutānu uzturošo shēmu 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām vai placebo 44 nedēļas (ieteicamās uzturošās devas skatīt 4.2. apakšpunktā).

44. nedēļā ievērojami lielāks pacientu īpatsvars saglabāja klīnisko remisiju un atbildes reakciju ar ustekinumabu ārstētajā grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Klīniskās atbildes reakcijas un remisija saglabāšana IM-UNITI gadījumā (44. nedēļa; 52 nedēļas pēc indukcijas devas lietošanas uzsākšanas)

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

Klīniskā remisija definēta kā *CDAI* rādītājs < 150; klīniskā atbildes reakcija definēta kā *CDAI* samazināšanās vismaz par 100 punktiem vai kā klīniskā remisija
* Placebo grupā bija pacienti ar atbildes reakciju uz ustekinumabu un kuri tika randomizēti, lai saņemtu placebo uzturošās terapijas sākumā
[†] Pacienti, kuriem uzturošās terapijas sākumā bija 100 punktu klīniskā atbildes reakcija uz ustekinumabu
[‡] Pacienti, kuriem parastā terapija bija neveiksmīga, bet ne anti-TNFα terapija
[§] Pacienti, kuri ir anti-TNFα refraktāri/ir šīs terapijas nepanesamība
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nomināli nozīmīgs ($p < 0,05$)

IM-UNITI gadījumā 29 no 129 pacientiem nesaglabājās atbildes reakciju uz ustekinumabu, to lietojot ik pēc 12 nedēļām, un viņiem bija atļauts pielāgot devu, lai saņemtu ustekinumabu ik pēc 8 nedēļām. Atbildes reakcijas zudums tika definēts kā *CDAI* rādītājs ≥ 220 punktiem un ≥ 100 punktu pieaugums salīdzinājumā ar *CDAI* sākotnējā stāvoklī. No šiem pacientiem klīniskā remisija tika sasniegta 41,4% pacientu 16 nedēļas pēc devas pielāgošanas.

Pacienti, kuriem UNITI-1 un UNITI-2 indukcijas pētījumu 8. nedēļā nebija klīniskas atbildes reakcijas uz ustekinumaba indukciju (476 pacienti), piedalījās uzturošās terapijas pētījuma nerandomizētajā daļā (IM-UNITI) un tajā laikā saņēma 90 mg ustekinumaba subkutānu injekciju. Pēc astoņām nedēļām 50,5% pacientu sasniedza klīnisko atbildes reakciju un turpināja saņemt uzturošo devu ik pēc 8 nedēļām; šo pacientu vidū, kuri turpināja saņemt uzturošo devu, lielākā daļa saglabāja atbildes reakciju (68,1%) un 44. nedēļā sasniedza remisiju (50,2%) tādā proporcijā, kas bija līdzīga pacientiem, kuriem sākotnēji bija atbildes reakcija uz ustekinumaba indukciju.

No 131 pacienta, kuram bija atbildes reakcija uz ustekinumaba indukciju un kas uzturošā pētījuma sākumā tika randomizēti placebo grupā, 51 pacientam pēc tam zuda atbildes reakcija, un ik pēc 8 nedēļām subkutāni tika lietota 90 mg ustekinumaba deva. Lielākā daļa pacientu, kam zuda atbildes reakcija un tika atsākta ustekinumaba lietošana, to darīja 24 nedēļu laikā pēc indukcijas infūzijas. No šī 51 pacienta 70,6% sasniedza klīnisko atbildes reakciju un 39,2% sasniedza klīnisko remisiju 16 nedēļas pēc pirmās subkutānas ustekinumaba devas saņemšanas.

IM-UNITI pacienti, kuri pabeidza 44. nedēļu pētījumu, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. Starp 567 pacientiem, kurus pētījuma pagarinājumā ārstēja ar ustekinumabu, klīniskā remisija un atbildes reakcija parasti saglabājās līdz 252. nedēļai gan pacientiem, kuriem TNF terapija bija neveiksmīga, gan tiem, kuriem parastā terapija bija neveiksmīga.

Šajā pētījuma pagarinājumā, ārstējot pacientus ar Krona slimību līdz 5 gadiem, jaunas bažas par drošumu netika konstatētas.

Endoskopijas
Gļotādas stāvoklis endoskopiski tika novērtēts 252 pacientiem ar apakšpētījumā atbilstošu sākotnēju endoskopiski pierādītu slimības aktivitāti. Primārais mērķa kritērijs bija Krona slimības (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD*) vienkāršotā endoskopiskā slimības smaguma rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kas ir salikts rādītājs, ko nosaka punktu skaits čūlu esamībai/lielumam 5 līkumainās un resnās zarnas segmentos, ar čūlām klātās gļotādas virsmas īpatsvars, ko ietekmē citi bojājumi, un sašaurināšanās/striktūru esamība/veids. 8. nedēļā pēc vienas intravenozas indukcijas devas *SES-CD* rādītāja izmaiņas ustekinumaba grupā bija lielākas (n = 155, vidējās izmaiņas =-2,8) nekā placebo grupā (n = 97, vidējās izmaiņas =-0,7, p = 0,012).

Fistulas atbildes reakcija
Pacientu ar drenējošām fistulām sākuma stāvoklī apakšgrupā (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) pacienti, kuri ārstēti ar ustekinumabu, 44 nedēļu laikā sasniedza fistulas atbildes reakciju (definēta kā ≥ 50% samazinājums no pētījuma sākuma stāvoklī drenējošo fistulu skaita salīdzinājumā ar placebo iedarbības rezultātā konstatēto 5/11 (45,5%).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte
Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte tika novērtēta ar Iekaisīgo zarnu slimību anketu (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, *IBDQ*) un SF-36 anketām. 8. nedēļā pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu, novēroja statistiski nozīmīgi lielākus un klīniski nozīmīgus uzlabojumus *IBDQ* kopējā rādītājā un SF-36 mentālā komponenta kopsavilkuma rādītājā gan UNITI-1, gan UNITI-2, kā arī SF-36 fizisko komponentu kopsavilkuma rādītājā UNITI-2 grupā, salīdzinot ar placebo. Šie uzlabojumi IM-UNITI pētījumā līdz 44. nedēļai kopumā labāk saglabājās ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabojums pagarinājuma laikā parasti saglabājās līdz 252. nedēļai.

<u>Čūlainais kolīts</u>
Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos, multicentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlainu kolītu (Mayo vērtējums no 6 līdz 12; Endoskopijas apakšrezultāts ≥ 2). Klīniskās izstrādes programma sastāvēja no viena intravenozas indukcijas pētījuma (saukts par UNIFI-I) ar ārstēšanu līdz 16 nedēļām, kam sekoja 44 nedēļu ilgs subkutāns randomizēts abstinences uzturošs pētījums (saukts par UNIFI-

M), kas aptver vismaz 52 terapijas nedēļas.

UNIFI-I un UNIFI-M efektivitātes rezultāti tika balstīti uz endoskopiju centrālo pārskatu.

UNIFI-I ietvēra 961 pacientu. Indukcijas pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem bija klīniskā remisija 8. nedēļā. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienreizēju intravenozu ievadīšanu vai nu ieteicamās pakāpeniskās devas aptuveni 6 mg/kg (skatīt 1. tabulu, 4.2. apakšpunktu), fiksētu devu 130 mg ustekinumaba vai placebo 0. nedēļā.

Vienlaicīgi tika atļautas perorālo kortikosteroīdu, imūnmodulatoru un aminosalicilātu devas, un 90% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm zālēm. Iekļautajiem pacientiem bija jābūt nesekmīgai konvencionālajai terapijai (kortikosteroīdiem vai imūnmodulatoriem) vai vismaz vienam bioloģiskam līdzeklim (TNFα antagonistam un/vai vedolizumabu). 49% pacientu bija neveiksmīga konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā terapija (no kuriem 94% bija bioloģiski naivs). 51% pacientu bija neveiksmīgi vai nepanesīgi bioloģiskie līdzekļi. Aptuveni 50% pacientu bija nesekmīga vismaz 1 iepriekšēja anti-TNFα terapija (no kuriem 48% bija primāri neatbildes reakcija) un 17% bija nesekmīga vismaz 1 anti-TNFα terapija un vedolizumabs.

UNIFI-I pētījumā 8. nedēļā ievērojami lielākai pacientu daļai bija klīniskā remisija ustekinumaba grupā, salīdzinot ar placebo (10. tabula). Jau 2. nedēļā, agrākajā plānotajā pētījuma vizītē, un katrā turpmākajā vizītē lielākai daļai ustekinumaba pacientu nebija taisnās zarnas asiņošanas vai izkārnījumu biežums bija normāls, salīdzinot ar placebo pacientiem. Būtiskas atšķirības daļējā Mayo rādītājā un simptomātiskajā remisijā starp ustekinumabu un placebo tika novērotas jau 2. nedēļā.

Efektivitāte bija augstāka pakāpeniskās devas grupā (6 mg/kg), salīdzinot ar 130 mg devu grupu atsevišķos mērķa kritērijos, tāpēc ieteicamā intravenozās indukcijas deva ir pakāpeniska deva.

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

	Placebo N = 319	**Ieteicamā ustekinumaba deva[£] N = 322**
Klīniskā remisija*	5%	16%[a]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija[¥]	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
Pacientiem, kuriem neizdevās gan TNF, gan vedolizumaba	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Klīniskā atbildes reakcija[§]	31%	62%[a]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija[¥]	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
Pacientiem, kuriem neizdevās gan TNF, gan vedolizumaba	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
gļotādas dzīšana[†]	14%	27%[a]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija	7% (11/161)	21% (35/166)[b]
Simptomātiska remisija[‡]	23%	45%[b]
Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas dzīšana[⊥]	8%	21%[b]

[£] Ustekinumaba infūzijas deva, izmantojot 1. tabulā norādīto devu shēmu, kas atkarīga no ķermeņa masas.
***** Klīniskā remisija ir definēta kā Mayo rezultāts ≤ 2 punkti, bez individuāla apakšrādītāja > 1.
[§] Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā Mayo rādītāja samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par ≥ 30% un ≥ 3 punktiem, ar taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītāja ≥ 1 samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni vai taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītāju 0 vai 1.
[¥] TNFα antagonists un/vai vedolizumabs.
[†] Gļotādas dzīšana tiek definēta kā Mayo endoskopiskais apakšrādītājs 0 vai 1.
[‡] Simptomātiska remisija tiek definēta kā Mayo izkārnījumu biežuma apakšrādītājs 0 vai 1 un taisnās zarnas

asiņošanas apakšrādītājs 0.
[ɻ] Kombinētā simptomātiskā remisija un gļotādas dzīšana tiek definēta kā izkārnījumu biežuma apakšrādītājs 0 vai 1, taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītājs 0 un endoskopijas apakšrādītājs 0 vai 1.
[a] $p < 0,001$
[b] Nomināli nozīmīgs ($p < 0,001$)
[c] Nomināli nozīmīgs ($p < 0,05$)

UNIFI-M novērtēja 523 pacientus, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju ar vienu i.v. ustekinumaba ievadīšanu UNIFI-I. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu subkutānu uzturošo shēmu 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, 90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām vai placebo 44 nedēļas (ieteicamās uzturošās devas skatīt Usymro šķīduma injekcijām (flakona) un šķīduma injekcijām šļircē 4.2. apakšpunktā).

Ievērojami lielāka pacientu daļa 44. nedēļā bija klīniskā remisijā abās ustekinumaba ārstētajās grupās, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 11. tabulu).

11. tabula UNIFI-M galveno efektivitātes rādītāju kopsavilkums (44. nedēļa; 52 nedēļas pēc indukcijas devas uzsākšanas)

	Placebo* N = 175	**90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 176**	**90 mg ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 172**
Klīniskā remisija**	24%	44% [a]	38%[b]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102)[d]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija[¥]	17% (15/88)	40% (36/91)[c]	23% (16/70)[d]
Pacientiem, kuriem neizdevās gan TNF, gan vedolizumaba	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Klīniskās atbildes reakcijas saglabāšana līdz 44. nedēļai[§]	45%	71%[a]	68%[a]
Pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā	51% (44/87)	78% (66/85)[c]	77% (78/102)[c]
Pacientiem, kuriem nesekmīga bioloģiskā terapija[¥]	39% (34/88)	65% (59/91)[c]	56% (39/70)[d]
Pacientiem, kuriem neizdevās gan TNF, gan vedolizumaba	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
gļotādas dzīšana[†]	29%	51%[a]	44%[b]
Klīniskās remisijas uzturēšana līdz 44. nedēļai[£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[c]
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdiem[€]	23%	42%[a]	38%[b]
Ilgstoša remisija[ǁ]	35%	57%[c]	48%[d]
Simptomātiska remisija[‡]	45%	68%[c]	62%[d]
Kombinēta simptomātiska remisija un gļotādas dzīšana[ɻ]	28%	48%[c]	41%[d]

* Pēc atbildes reakcijas uz i.v. ustekinumabu.
** Klīniskā remisija tiek definēta kā Mayo rezultāts ≤ 2 punkti, bez individuāla apakšrādītāja > 1.
[§] Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā Mayo rādītāja samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par ≥ 30% un ≥ 3 punktiem, ar taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītāja ≥ 1 samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni vai taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītāju 0 vai 1.
[¥] TNFα antagonists un/vai vedolizumabs.
[†] Gļotādas dzīšana tiek definēta kā Mayo endoskopiskais apakšrādītājs 0 vai 1.
[£] Klīniskās remisijas uzturēšana līdz 44. nedēļai tiek definēta kā pacienti klīniskajā remisijā līdz 44. nedēļai pacientiem ar klīnisko remisiju uzturošā stāvoklī.
[€] Klīniskā remisija bez kortikosteroīdiem ir definēta kā pacienti klīniskajā remisijā un nesaņem kortikosteroīdus 44. nedēļā.
[ǁ] Ilgstoša remisija ir definēta kā daļēja Mayo remisija ≥ 80% no visiem apmeklējumiem pirms 44. nedēļas un

daļēja Mayo remisija pēdējā vizītē (44. nedēļa).
‡ Simptomātiska remisija tiek definēta kā Mayo izkārnījumu biežuma apakšrādītājs 0 vai 1 un taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītājs 0.
ǂ Kombinētā simptomātiskā remisija un gļotādas dzīšana tiek definēta kā izkārnījumu biežuma apakšrādītājs 0 vai 1, taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītājs 0 un endoskopijas apakšrādītājs 0 vai 1.
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] Nomināli nozīmīgs ($p < 0,001$)
[d] Nomināli nozīmīgs ($p < 0,05$)
[e] Nav statistiski nozīmīgs

Ustekinumaba labvēlīgā ietekme uz klīnisko atbildes reakciju, gļotādas dzīšanu un klīnisko remisiju tika novērota indukcijas un uzturošā terapija gan pacientiem, kuriem nebija veiksmīga konvencionālā terapija, bet ne bioloģiskā terapija, gan tiem, kuriem vismaz viena iepriekšēja TNFα antagonistu terapija bija neveiksmīga, tostarp pacientiem ar primāru neatbildes reakciju uz TNFα antagonistu terapiju. Labvēlīga ietekme tika novērota arī indukcijā pacientiem, kuriem vismaz viena iepriekšēja TNFα antagonistu terapija un vedolizumabs bija neveiksmīgi, tomēr pacientu skaits šajā apakšgrupā bija pārāk mazs, lai izdarītu galīgus secinājumus par labvēlīgo ietekmi šajā grupā balstterapijas laikā.

16. nedēļa Atbildes reakcija uz ustekinumaba indukciju
Ar ustekinumabu ārstēti pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas UNIFI-I 8. nedēļā, 8. nedēļā saņēma 90 mg ustekinumaba (36% pacientu). No šiem pacientiem 9% pacientu, kuri sākotnēji tika randomizēti ieteiktajai indukcijas devai, sasniedza klīnisko remisiju un 58% sasniedza klīnisko atbildes reakciju 16. nedēļā.

Pacienti, kuriem nebija klīniskas atbildes reakcijas uz ustekinumaba indukciju UNFI-I pētījuma 8. nedēļā, bet kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (157 pacienti), ievadīja nerandomizēto UNIFI-M daļu un turpināja saņemt uzturošo devu ik pēc 8 nedēļām; No šiem pacientiem lielākā daļa (62%) saglabāja atbildes reakciju un 30% sasniedza remisiju 44. nedēļā.

Studiju paplašināšana
UNIFI pētījumā pacienti, kuri pabeidza pētījumu līdz 44. nedēļai, bija tiesīgi turpināt ārstēšanu pētījuma pagarinājumā. No 400 pacientiem, kuri pētījuma pagarinājuma laikā uzsāka un tika ārstēti ar ustekinumabu ik pēc 12 vai 8 nedēļām, simptomātiska remisija parasti saglabājās līdz 200. nedēļai pacientiem, kuriem neizdevās konvencionālā terapija (bet ne bioloģiskā terapija), un tiem, kuriem neizdevās bioloģiskā terapija, ieskaitot tos, kuriem neizdevās gan anti-TNF, gan vedolizumabs. Pacientiem, kuri saņēma 4 gadus ilgu ārstēšanu ar ustekinumabu un tika novērtēti, izmantojot pilnu Mayo punktu skaitu 200. uzturošajā nedēļā, attiecīgi 74,2% (69/93) un 68,3% (41/60) saglabāja gļotādas dzīšanu un klīnisko remisiju.

Drošuma analīze, kurā piedalījās 457 pacienti (1 289,9 cilvēkgadi), kas novēroti līdz 220 nedēļām, uzrādīja drošuma profilu no 44. līdz 220. nedēļai, kas bija salīdzināms ar to, kas novērots līdz 44. nedēļai.

Šajā pētījumā netika konstatētas jaunas bažas par drošumu, ārstējot pacientus ar čūlainu kolītu līdz 4 gadiem.

Endoskopiskā normalizācija
Endoskopiskā normalizācija tika definēta kā Mayo endoskopiskais apakšrādītājs 0 un tika novērota jau UNIFI-I 8. nedēļā. UNIFI-M 44. nedēļā tas tika sasniegts attiecīgi 24% un 29% pacientu, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu ik pēc 12 vai 8 nedēļām, salīdzinot ar 18% pacientu placebo grupā.

Histoloģiskā un histoposkopiskā gļotādas dzīšana
Histoloģiskā dzīšana (definēta kā neitrofilo leikocītu infiltrācija < 5% kriptu, kriptu iznīcināšana un erozijas, čūlas vai granulācijas audi) tika novērtēta UNIFI-I 8. nedēļā un UNIFI-M 44. nedēļā. 8. nedēļā pēc vienas intravenozas indukcijas devas ievērojami lielāka pacientu daļa ieteicamās devas grupā sasniedza histoloģisku sadzīšanu (36%), salīdzinot ar pacientiem placebo grupā (22%). 44. nedēļā šīs ietekmes saglabāšanās tika novērota ievērojami lielākam pacientu skaitam histoloģiskās

dzīšanas laikā ik pēc 12 nedēļām (54%) un ik pēc 8 nedēļām (59%) ustekinumaba grupā, salīdzinot ar placebo (33%).

Kombinētais histoposkopiskas gļotādas dzīšanas mērķa kritērijs, kas definēts kā indivīdiem ar gļotādas dzīšanu un histoloģisku dzīšanu, tika novērtēts UNIFI-I 8. nedēļā un UNIFI-M 44. nedēļā. Pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu ieteicamajā devā, 8. nedēļā ustekinumaba grupā (18%) novēroja būtisku histoendoskopiskā gļotādas dzīšanas mērķa kritērija uzlabojumus, salīdzinot ar placebo grupu (9%). 44. nedēļā šī efekta saglabāšanās tika novērota ievērojami vairāk pacientu histoposkopiskā gļotādas dzīšanā ik pēc 12 nedēļām (39%) un ik pēc 8 nedēļām (46%) ustekinumaba grupā, salīdzinot ar placebo (24%).

Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte
Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte tika novērtēta ar Iekaisuma zarnu slimību anketu (IBDQ), SF-36 un EuroQoL-5D (EQ-5D) anketām.

UNIFI-I 8. nedēļā pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu novēroja ievērojami lielākus un klīniski nozīmīgākus uzlabojumus IBDQ kopējā rādītājā, EQ-5D un EQ-5D VAS un SF-36 garīgo komponentu kopsavilkuma rādītājā un SF-36 fizikālo komponentu kopsavilkuma rādītājā, salīdzinot ar placebo. Šie uzlabojumi saglabājās ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem UNIFI-M grupā līdz 44. nedēļai. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās, ko mērīja IBDQ un SF-36, kopumā saglabājās pagarinājumā līdz 200. nedēļai.

Pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu novēroja ievērojami lielāku darba ražīguma uzlabojumu, ko novērtēja lielāks vispārējo darba traucējumu un aktivitātes traucējumu samazinājums, kā novērtēts WPAI-GH anketā, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Hospitalizācijas un ar čūlainu kolītu (UC) saistītas operācijas
Līdz UNIFI-I 8. nedēļai pacientu īpatsvars ar UC slimību saistītu hospitalizāciju bija ievērojami mazāks pacientiem ustekinumaba ieteicamās devas grupā (1,6%, 5/322), salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (4,4%, 14/319), un nevienai pacientei netika veiktas ar UC slimību saistītas operācijas pacientiem, kuri saņēma ustekinumabu ieteicamajā indukcijas devā, salīdzinot ar 0,6% (2/319) pacientiem placebo grupā.

Līdz UNIFI-M 44. nedēļai kombinētās ustekinumaba grupas pacientiem (2,0%, 7/348) tika novērots ievērojami mazāks ar UC saistīto hospitalizāciju skaits, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (5,7%, 10/175). Skaitliski mazākam pacientu skaitam ustekinumaba grupā (0,6%, 2/348) līdz 44. nedēļai tika veiktas ar UC slimību saistītas operācijas, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (1,7%, 3/175).
Imunogenitāte
Ārstēšanas ar ustekinumabu laikā var attīstīties antivielas pret ustekinumabu, kuru lielākā daļa ir neitralizējošas. Anti-ustekinumaba antivielu veidošanās ir saistīta ar pastiprinātu ustekinumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti, izņemot pacientus ar Krona slimību vai čūlaino kolītu, kur samazināta efektivitāte netika novērota. Nav acīmredzamas korelācijas starp anti-ustekinumaba antivielu klātbūtni un reakciju rašanos injekcijas vietā.

Bērnu perēkļveida psoriāze
Pierādīts, ka ustekinumabs mazina pazīmes un simptomus, kā arī uzlabo ar veselību saistīto dzīves kvalitāti pediatriskiem pacientiem no 6 gadu vecuma ar perēkļveida psoriāzi.

Pusaudžu vecuma pacienti (12-17 gadi)
Ustekinumaba efektivitāte daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (CADMUS) tika pētīta 110 pediatriskiem pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo (n = 37) vai ustekinumaba ieteikto devu (skatīt 4.2. apakšpunktu; n = 36) vai pusi ustekinumaba ieteiktās devas (n = 37) subkutānas injekcijas veidā 0. un 4. nedēļā, pēc tam zāles lietojot ik pēc 12 nedēļām. 12. nedēļā ar placebo ārstētiem pacientiem tika uzsākta ustekinumaba lietošana.

Dalībai pētījumā bija piemēroti pacienti ar PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 un skarto ĶVL vismaz 10%, kuri bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Aptuveni 60% pacientu iepriekš bija lietojuši tradicionālo sistēmisko terapiju vai fototerapiju. Aptuveni 11% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģiskas izcelsmes zāles.

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu īpatsvars, kuriem 12. nedēļā sasniegts PGA punktu skaits, kas atbilst bojājumu izzušanai (0) vai minimāliem bojājumiem (1). Sekundārie mērķa kritēriji bija PASI 75, PASI 90, Bērnu dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Children`s Dermatology Life Quality Index*; CDLQI) izmaiņas no pētījuma sākuma, PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory)* kopējās skalas punktu skaita izmaiņas no pētījuma sākuma 12. nedēļā. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem tika konstatēta nozīmīgi izteiktāka psoriāzes mazināšanās un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo (12. tabula).

Visiem pacientiem efektivitāti novēroja līdz 52 nedēļām pēc pētāmā līdzekļa pirmās lietošanas reizes. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem PGA punktu skaits atbilda bojājumu izzušanai (0) vai minimāliem bojājumiem (1), un tādu pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75, liecināja par atšķirīgu rezultātu ustekinumaba terapijas un placebo grupās 4. nedēļā pirmajā vizītē pēc pētījuma sākuma, kas maksimumu sasniedz 12. nedēļā. PGA, PASI, CDLQI un PedsQL uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai (12. tabula).

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

Psoriāzes pētījums pediatriskiem pacientiem (CADMUS) (12-17 g.v.)			
	12. nedēļa		**52. nedēļa**
	Placebo	Ustekinumaba ieteicamā deva	Ustekinumaba ieteicamā deva
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizētie pacienti	37	36	35
PGA			
PGA, kas atbilst bojājumu izzušanai (0) vai minimāliem bojājumiem (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA, kas atbilst bojājumu izzušanai (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
Pacienti ar PASI 75 atbildes reakciju	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
Pacienti ar PASI 90 atbildes reakciju	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
Pacienti ar PASI 100 atbildes reakciju	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			
Izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu Vidēji (SN)[d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] p < 0,001.

[b] CDLQI: CDLQI ir dermatoloģijā lietots instruments, ko izmanto, lai novērtētu ādas bojājumu ietekmi uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti pediatriskajā populācijā. CDLQI 0 vai 1 liecina, ka nav vērojama ietekme uz bērna dzīves kvalitāti.

[c] p = 0,002.

[d] PedsQL: PedsQL kopējās skalas punktu skaits ir vispārējs ar veselību saistītās dzīves kvalitātes rādītājs, kas izstrādāts izmantošanai bērnu un pusaudžu populācijās. Placebo grupai 12. nedēļā, N = 36.

[e] p = 0,028.

Placebo kontrolētajā periodā līdz 12. nedēļai efektivitāte grupā, kurā tika lietota ieteiktā deva, un grupā, kurā tika lietota puse no ieteiktās devas, sasniedzot primāro mērķa kritēriju, kopumā bija līdzīga (attiecīgi 69,4% un 67,6%), lai gan bija pierādījumi par atbildes reakciju uz devu augstāka līmeņa efektivitātes kritērijiem (piemēram, PGA, kas atbilst bojājumu izzušanai (0), PASI 90). Pēc 12. nedēļas efektivitāte ieteiktās devas grupā parasti bija augstāka un noturīgāka nekā grupā, kuras dalībnieki lietoja pusi no ieteiktās devas, kurā biežāk tika novērots mērens efektivitātes zudums uz katra 12 nedēļu zāļu lietošanas starplaika beigām. Drošuma profils ieteiktajai devai un pusei no ieteiktās devas bija līdzīgs.

Bērni (6-11 gadi)
Ustekinumaba efektivitāte atklātā, vienas grupas, daudzcentru 3. fāzes pētījumā (CADMUS Jr.) tika pētīta 44 pediatriskiem pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi. Pacienti tika ārstēti ar ustekinumaba ieteikto devu (skatīt 4.2. apakšpunktu; n = 44) subkutānas injekcijas veidā 0. un 4. nedēļā, pēc tam zāles lietojot ik pēc 12 nedēļām.

Dalībai pētījumā bija piemēroti pacienti ar PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 un skarto ĶVL vismaz 10%, kuri bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Aptuveni 43% pacientu iepriekš bija lietojuši tradicionālo sistēmisko terapiju vai fototerapiju. Aptuveni 5% pacientu iepriekš bija lietojuši bioloģiskas izcelsmes zāles.

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu īpatsvars, kuriem 12. nedēļā sasniegts PGA punktu skaits, kas atbilst bojājumu izzušanai (0) vai minimāliem bojājumiem (1). Sekundārie mērķa kritēriji bija PASI 75, PASI 90 un Bērnu dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (CDLQI) izmaiņas 12. nedēļā. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem tika konstatēta klīniski nozīmīga psoriāzes mazināšanās un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (13. tabula).

Visiem pacientiem efektivitāti novēroja līdz 52 nedēļām pēc pētāmā līdzekļa pirmās lietošanas reizes. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem 12. nedēļā PGA punktu skaits atbilda bojājumu izzušanai (0) vai minimāliem bojājumiem (1), bija 77,3%. Efektivitāte (definēta kā PGA 0 vai 1) tika novērota jau 4. nedēļā pirmajā vizītē pēc pētījuma sākuma un pētāmo personu, kas sasniedz PGA punktu skaitu 0 vai 1, īpatsvars palielinājās līdz 16. nedēļai un pēc tam līdz 52. nedēļai saglabājās salīdzinoši stabils. PGA, PASI, CDLQI un CDLQI uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai (13. tabula).

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

Psoriāzes pētījums pediatriskiem pacientiem (CADMUS Jr.) (6-11g.v.)		
	12. nedēļa	**52. nedēļa**
	Ustekinumaba ieteicamā deva	Ustekinumaba ieteicamā deva
	N (%)	N (%)
Iekļautie pacienti	44	41
PGA		
PGA, kas atbilst bojājumu izzušanai (0) vai minimāliem bojājumiem (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA, kas atbilst bojājumu izzušanai (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
Pacienti ar PASI 75 atbildes reakciju	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Pacienti ar PASI 90 atbildes reakciju	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Pacienti ar PASI 100 atbildes reakciju	15 (34,1%)	22 (53,7%)

CDLQI[a]		
Pacienti ar CDLQI > 1 pētījuma sākumā	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 vai 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI: CDLQI ir dermatoloģijā lietots instruments, ko izmanto, lai novērtētu ādas bojājumu ietekmi uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti pediatriskajā populācijā. CDLQI 0 vai 1 liecina, ka nav vērojama ietekme uz bērna dzīves kvalitāti.

Krona slimība pediatriskiem pacientiem
Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika novērtēta 101 pediatriskam pacientam no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 10 kg daudzcentru 3. fāzes pētījumā (UNITI-Jr) pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (ko nosaka Krona slimības pediatriskiem pacientiem aktivitātes indeksa [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI*] rādītājs > 30) līdz 48 ārstēšanas nedēļām (8 nedēļas indukcijas un 40 uzturošās ārstēšanas nedēļas). Pētījumā bija iekļauti 2 pacienti vecumā no 2 līdz 5 gadiem un 18 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem; 29 pacientiem ķermeņa masa bija mazāka par 40 kg, tai skaitā 11 pacientiem ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg.Pētījumā iekļautajiem pacientiem vai nu nebija atbilstošas atbildes reakcijas uz iepriekšējo bioloģisko terapiju vai parasto terapiju Krona slimības ārstēšanai, vai arī nebija to panesuši. Pētījums ietvēra atklātu indukcijas ārstēšanu ar vienreizēju ustekinumaba intravenozo devu apmēram 6 mg/kg (pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg) vai 250 mg/m^2 (pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg, pamatojoties uz ĶVL) (skatīt 4.2. apakšpunktu), kam sekoja randomizēta dubultmaskēta subkutāna uzturošā shēma ar 90 mg ustekinumaba, ko lietoja ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām (pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg) vai 60 mg/m^2 (pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg, pamatojoties uz ĶVL) (skatīt Usymro šķīduma injekcijām (flakonā) un šķīduma injekcijām pilnšļircē ZA 4.2. apakšpunktu).

Efektivitātes rezultāti
Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniskā remisija 8. indukcijas nedēļā (definēta kā *PCDAI* rādītājs ≤ 10). Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisko remisiju, bija 46,5% (47/101), un tas ir salīdzināms ar pieaugušajiem novēroto ustekinumaba 3. fāzes pētījumos.

Klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau 3. nedēļā. Pacientu īpatsvars ar klīnisko atbildes reakciju 8. nedēļā (definēta kā *PCDAI* rādītāja samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par > 12,5 punktiem ar kopējo *PCDAI* rādītāju ne vairāk kā 30) bija 84,2% (85/101).
No 101 pacienta, kurš saņēma i.v. indukcijas terapiju, 97 (96,0%) tika iekļauti balstterapijas periodā un 85 no tiem bija atbildes reakcija uz indukcijas terapiju.

14. tabulā ir sniegta sekundāro mērķa kritēriju analīze līdz uzturošās terapijas 44. nedēļai.

14. tabula Sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkums līdz uzturošās terapijas 44. nedēļai

	90 mg vai 60 mg/m^2 ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām N = 41	**90 mg vai 60 mg/m^2 ustekinumaba ik pēc 12 nedēļām N = 44**	**Kopējais pacientu skaits N = 85**
Klīniskā remisija *	48,8% (20/41)	59,1% (26/44)	54,1% (46/85)
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas §	46,3% (19/41)	59,1% (26/44)	52,9% (45/85)
Klīniskā remisija pacientiem, kuriem indukcijas fāzes 8. nedēļā bija klīniskā remisija *	73,9% (17/23)	62,5% (15/24)	68,1% (32/47)

Klīniskā atbildes reakcija †	56,1% (23/41)	63,6% (28/44)	60,0% (51/85)
Endoskopiski apstiprināta atbildes reakcija £	25,0% (10/40)	30,2% (13/43)	27,7% (23/83)

* Klīniskā remisija definēta kā *PCDAI* rādītājs ≤ 10 punktiem.

§ Remisija bez kortikosteroīdiem definēta kā *PCDAI* rādītājs ≤ 10 punktiem un kortikosteroīdu nelietošana vismaz 90 dienas pirms uzturošās terapijas 44. nedēļas.

† Klīniskā atbildes reakcija definēta kā *PCDAI* rādītāja samazinājums ≥ 12,5 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar kopējo *PCDAI* rādītāju līdz 30.

£ Endoskopiski apstiprināta atbildes reakcija definēta kā SES-CD rādītāja samazinājums ≥ 50% vai SES-CD rādītāja samazinājums ≤ 2 pacientiem, kuru sākotnējais SES-CD rādītājs ir ≥ 3.

Dozēšanas biežuma pielāgošana
Devas pielāgošanai bija piemēroti uzturošās terapijas shēmā iekļautie pacienti, kuriem bija atbildes reakcijas zudums, pamatojoties uz *PCDAI* rādītāju. Pacientiem tika vai nu nomainīta ārstēšanas ik pēc 12 nedēļām uz ik pēc 8 nedēļām, vai arī tika turpināta ārstēšana ik pēc 8 nedēļām (fiktīva pielāgošana). 2 pacientiem deva tika pielāgota īsākam devu intervālam. Šiem pacientiem klīniskā remisija tika sasniegta 100% (2/2) pacientu 8 nedēļas pēc devas pielāgošanas.

Pacienti, kuriem tika izmantota kāda no terapijas shēmām (ārstēšana ik pēc 12 nedēļām vai 8 nedēļām), kuriem nebija atbildes reakcijas līdz balstterapijas 8. nedēļai vai kuriem atbildes reakcija bija izzudusi un bija zems ustekinumaba līmenis (8 nedēļu ustekinumaba līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija <1,4 µg/ml) bija piemēroti iekļaušanai izvēles iedarbības optimizācijas apakšpētījumā. Šī atklātā apakšpētījuma ilgums bija vismaz 16 nedēļas, izmantojot subkutānu balstterapijas shēmu pa 90 mg ustekinumaba vai 60 mg/m^2 (atbilstoši ĶVL) ik pēc 4 nedēļām. Apakšpētījumā tika iekļauti 26 pacienti. No pacientiem, kuri piedalījās, 11 (42,3%) no lietošanas ik pēc 12 nedēļām pārgāja uz lietošanu ik pēc 4 nedēļām, un 15 pacienti (57,7%) – no lietošanas ik pēc 8 nedēļām pārgāja uz lietošanu ik pēc 4 nedēļām. Pēc 16 nedēļām, kad bija izmainīts zāļu lietošanas biežums, 95,0% (19/20) novērtējamo pacientu bija klīniska atbildes reakcija un 50,0% (10/20) bija klīniskā remisijā.

Indukcijas devu shēmas un abu uzturošo devu shēmu drošuma profils pediatriskajā populācijā no 2 gadu vecuma ir salīdzināms ar to, kas noteikts pieaugušo populācijā ar Krona slimību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iekaisuma biomarķieri serumā un fekālijās
C-reaktīvā proteīna (CRP) un fekālā kalprotektīna koncentrācijas vidējās izmaiņas (SN) salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli uzturošās terapijas 44. nedēļā bija attiecīgi -6,65 (18,609) mg/l un -716,9 (2597,66) mg/kg.

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte
Kopējie IMPACT-III rādītāji un visu apakšsadaļu (zarnu simptomi, ar nogurumu saistīti sistēmiskie simptomi un pašsajūta) rezultāti liecināja par klīniski nozīmīgu uzlabojumu pēc 52 nedēļām.

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ustekinumabam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās juvenilā idiopātiskā artrīta un ulceratīvā kolīta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

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

Izkliede
Izkliedes tilpuma mediāna terminālajā fāzē (V_z) pēc vienas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar psoriāzi bija robežās no 57 līdz 83 ml/kg.

Biotransformācija
Precīzs ustekinumaba vielmaiņas ceļš nav zināms.

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

Devas linearitāte
Ustekinumaba sistēmiskā iedarbība (C_{max} un AUC) pēc vienas intravenozas devas no 0,09 mg/kg līdz 4,5 mg/kg ievadīšanas vai pēc vienas subkutānas ievadīšanas devās no apmēram 24 mg līdz 240 mg pacientiem ar psoriāzi palielinājās apmēram devai proporcionālā veidā.

Viena deva salīdzinājumā ar vairākām devām
Ustekinumaba koncentrācijas-laika profili serumā pēc vienas vai vairākkārtēju subkutānu devu ievadīšanas parasti bija paredzami. Pacientiem ar psoriāzi ustekinumaba līdzsvara koncentrācija serumā tika sasniegta 28. nedēļā pēc sākotnējām subkutānas devām 0. un 4. nedēļā, kam sekoja devas ik pēc 12 nedēļām. Zemākās līdzsvara koncentrācijas mediāna 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). Lietojot subkutāni ik pēc 12 nedēļām, acīmredzamas ustekinumaba koncentrācijas uzkrāšanās laika gaitā serumā nebija.

Pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu pēc intravenozas ~6 mg/kg devas, sākot ar 8. nedēļu, ik pēc 8 vai 12 nedēļām tika ievadīta subkutāna 90 mg ustekinumaba uzturošā deva. Ustekinumaba koncentrācija līdzsvara stāvoklī tika sasniegta, sākot otro uzturošo devu. Pacientiem ar Krona slimību zemākās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī mediāna bija robežās no 1,97 µg/ml līdz 2,24 µg/ml un no 0,61 µg/ml līdz 0,76 µg/ml 90 mg ustekinumaba lietojot attiecīgi ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām. Pacientiem ar čūlaino kolītu vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija bija no 2,69 µg/ml līdz 3,09 µg/ml un no 0,92 µg/ml līdz 1,19 µg/ml, lietojot 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām.Ustekinumaba zemākā koncentrācija līdzsvara stāvoklī, lietojot 90 mg ustekinumaba ik pēc 8 nedēļām, bija saistīta ar augstākiem klīniskās remisijas rādītājiem, salīdzinot ar zemāko koncentrāciju līdzsvara stāvoklī, lietojot 90 mg ik pēc 12 nedēļām.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku
Populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot psoriāzes pacientu datus, ķermeņa masa ir visnozīmīgākais mainīgais, kas ietekmē ustekinumaba klīrensu. CL/F mediāna pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg bija apmēram par 55% lielāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 100 kg. V/F mediāna pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg bija par apmēram 37% lielāka, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 100 kg. Ustekinumaba zemākās koncentrācijas serumā mediāna pacientiem ar lielāku ķermeņa masu (> 100 kg) 90 mg grupā bija salīdzināma ar to, kāda ir pacientiem ar mazāku ķermeņa masu (≤ 100 kg) 45 mg grupā. Līdzīgi rezultāti tika iegūti populācijas farmakokinētikas apstiprinošā analīzē, izmantojot datus par pacientiem ar psoriātisko artrītu.

Lietošanas biežuma pielāgošana
Krona slimības un čūlainā kolīta pacientiem, pamatojoties uz novērotajiem datiem un populācijas FK analīzēm, randomizētiem pacientiem, kuriem bija zudusi atbildes reakcija uz ārstēšanu, laika gaitā bija

zemāka ustekinumaba koncentrācija serumā, salīdzinot ar pacientiem, kuri nezaudēja atbildes reakciju. Krona slimības gadījumā devas pielāgošana no 90 mg ik pēc 12 nedēļām līdz 90 mg ik pēc 8 nedēļām bija saistīta ar zemākās ustekinumaba koncentrācijas palielināšanos serumā un ar to saistītu efektivitātes palielināšanos. Čūlainā kolīta gadījumā populācijas FK modeļa simulācijas parādīja, ka devas pielāgošana no 90 mg ik pēc 12 nedēļām uz ik pēc 8 nedēļām, domājams, izraisītu ustekinumaba minimālās koncentrācijas palielināšanos līdzsvara stāvoklī 3 reizes. Turklāt, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem pacientiem ar čūlaino kolītu, tika konstatēta pozitīva iedarbības un atbildes reakcijas saistība starp minimālo koncentrāciju, klīnisko remisiju un gļotādas dzīšanu.

Īpašas populācijas
Farmakokinētikas dati par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Specifiski pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti.

Ustekinumaba farmakokinētika kopumā bija salīdzināma aziātu un ne-aziātu izcelsmes pacientiem ar psoriāzi un čūlaino kolītu.

Pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu ustekinumaba klīrensa mainīgumu ietekmēja ķermeņa masa, albumīna līmenis serumā, dzimums un antivielu pret ustekinumabu statuss, lai gan ķermeņa masa bija galvenais mainīgais, kas ietekmēja izkliedes tilpumu. Turklāt Krona slimības gadījumā klīrensu ietekmēja C-reaktīvais proteīns, neveiksmīgas terapijas ar TNF antagonistu statuss un rase (aziāti salīdzinājumā ar ne-aziātiem). Šo mainīgo ietekme bija ± 20% robežās no attiecīgā FK parametra tipiskās vai atsauces vērtības, tāpēc devas pielāgošana šiem mainīgajiem nav nepieciešama. Vienlaicīga imūnmodulatoru lietošana ustekinumaba sadalījumu būtiski neietekmēja.

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

CYP450 enzīmu regulēšana
IL-12 vai IL-23 ietekme uz CYP450 enzīmu regulēšanu tika novērtēta in vitro pētījumā, izmantojot cilvēka hepatocītus, kas parādīja, ka IL-12 un/vai IL-23 10 ng/ml līmenī nemainīja cilvēka CYP450 enzīmu (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4; skatīt 4.5. apakšpunktu) aktivitāti.

1. fāzes atklāts zāļu mijiedarbības pētījums CNTO1275CRD1003 tika veikts, lai novērtētu ustekinumaba ietekmi uz citohroma P450 enzīma aktivitāti pēc indukcijas un uzturošu devu lietošanas pacientiem ar aktīvu Krona slimību (n = 18). Klīniski nozīmīgas izmaiņas kofeīna (CYP1A2 substrāta), varfarīna (CYP2C9 substrāta), omeprazola (CYP2C19 substrāta), dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāta) vai midazolāma (CYP3A substrāta) iedarbībā, lietojot vienlaicīgi ar ustekinumabu apstiprinātajā ieteicamajā devā pacientiem ar Krona slimību netika novērotas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ustekinumaba koncentrācija serumā pediatriskiem psoriāzes pacientiem 6 līdz 17 gadu vecumā, kuri tika ārstēti ar ieteicamo devu, pamatojoties uz ķermeņa masu, kopumā bija salīdzināma ar koncentrāciju pieaugušo psoriāzes pacientu populācijā, kas ārstēti ar pieaugušo devu. Ustekinumaba koncentrācija serumā pediatriskiem 12 – 17 gadus veciem pacientiem ar psoriāzi (CADMUS), kuri tika ārstēti ar pusi no ieteicamās devas, kas aprēķināta pēc ķermeņa masas, parasti bija mazāka nekā pieaugušajiem.

Līdzsvara koncentrācija serumā pediatriskiem Krona slimības pacientiem,kuri bija vismaz 2 gadus veci un kuru ķermeņa masa vismaz 10 kg bija salīdzināma ar to, kāda ir pieaugušo Krona slimības populācijā.

Pacientiem, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija un zems ustekinumaba līmenis, devu pielāgoja līdz balstterapijai ik pēc 4 nedēļām. Pēc devas palielināšanas ustekinumaba koncentrācija serumā paaugstinājās un bija koncentrācijas diapazonā, kāds tiek sasniegts pieaugušajiem, apstiprināto ieteicamo devu lietojot ik pēc 8 nedēļām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Pētījumos ar dzīvniekiem devu līmenis bija apmēram 45 reizes lielāks par lielāko ekvivalento devu, kas paredzēta psoriāzes pacientiem, kā rezultātā pērtiķiem maksimālā koncentrācija serumā bija vairāk nekā 100 reižu lielāka nekā cilvēkiem novērotā.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
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

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām
2 gadi

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
3 gadi

Usymro 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 gadi

Atsevišķas pilnšļirces oriģinālā kastītē var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C ne ilgāk par 40 dienām oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ierakstiet datumu paredzētajās vietās uz ārējā iepakojuma, kad pilnšļirce pirmo reizi izņemta no ledusskapja, un izmešanas datumu. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo derīguma termiņu, kas uzdrukāts uz kastītes. Ja šļirce ir tikusi uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30 °C), to nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Izmetiet šļirci, ja tā nav izlietota 40 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā, vai pēc derīguma termiņa beigām, atkarībā no tā, kurš no šiem datumiem pienāk pirmais.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāt flakonu vai pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Ja nepieciešams, atsevišķas pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C (skatīt

6.3. apakšpunktu).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām
0,5 ml šķīduma I klases stikla 2 ml flakonā, kas noslēgts ar pārklātu hlorbutilgumijas aizbāzni.

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
0,5 ml šķīduma injekcijām I klases stikla 1 ml šļircē ar fiksētu nerūsējošā tērauda adatu un adatas uzgali, kas satur sausu dabisko kaučuku (lateksa atvasinājums). Šļirce ir aprīkota ar pasīvu drošības aizsargu.

Usymro 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
1 ml šķīduma injekcijām I klases stikla 1 ml pilnšļircē ar fiksētu nerūsējošā tērauda adatu un adatas uzgali, kas satur sausu dabīgo kaučuku (lateksa atvasinājums). Šļirce ir aprīkota ar pasīvu adatas aizsargu.

Usymro ir pieejams 1 flakona iepakojumā vai iepakojumā ar 1 pilnšļirci.

6.6 Īpaši piesardzības pasākumi likvidēšanai un citādai rīcībai

Flakonu vai pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pirms subkutānas ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šis izskats nav neparasts olbaltumvielu šķīdumiem. Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai kļuvis duļķains, vai ja tajā ir svešas daļiņas. Pirms lietošanas Usymro jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram pusstundu). Sīkāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Usymro nesatur konservantus; tādēļ neizlietotās zāles, kas paliek flakonā un šļircē, nedrīkst lietot. Usymro tiek piegādāts sterilā vienreizējas lietošanas flakonā vai vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Šļirci, adatu un flakonu 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām
EU/1/25/1957/001

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/25/1957/002

Usymro 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/25/1957/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 14. augusts

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 VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, 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 VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Huangpu District
Guangzhou, Guangdong
Ķīna 511356

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības 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

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (130 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usymro 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ustekinumabum

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

Katrā 26 ml flakonā ir 130 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: EDTA dinātrija sāls dihidrāts, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
130 mg/26 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1957/004

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

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 MARĶĒJUMA TEKSTS (130 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Usymro 130 mg sterils koncentrāts
ustekinumabum
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Nesakratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

130 mg/26 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ FLAKONA KASTĪTES (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām
ustekinumabum

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

Katrs 0,5 ml flakons satur 45 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1957/001

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Usymro 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 MARĶĒJUMA TEKSTS (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Usymro 45 mg injekcijām
ustekinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

45 mg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ PILNŠĻIRCES KASTĪTES (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ustekinumabum

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

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Šo zāļu iepakojums satur lateksa gumiju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
45 mg/0,5 ml
1 pilnšļirce

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) ne ilgāk par 40 dienām pēc kārtas, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1957/002

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Usymro 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES MARĶĒJUMA TEKSTS (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Usymro 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

TEKSTS UZ PILNŠĻIRCES KASTĪTES (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Usymro 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ustekinumabum

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

Katra 1 ml pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Šo zāļu iepakojums satur lateksa gumiju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
90 mg/1 ml
1 pilnšļirce

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) ne ilgāk par 40 dienām pēc kārtas, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1957/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Usymro 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES MARĶĒJUMA TEKSTS (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Usymro 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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Usymro 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ustekinumabum

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta personai, kura lieto šīs zāles.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Usymro un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Usymro
Usymro satur aktīvo vielu ustekinumabu, monoklonālu antivielu. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un specifiski saistās ar noteiktām olbaltumvielām organismā.

Usymro pieder zāļu grupai, ko sauc par "imūnsupresantiem". Šīs zāles darbojas, vājinot daļu no imūnsistēmas.

Kādam nolūkam lieto Usymro
Usymro lieto, lai ārstētu šādu iekaisuma slimību:
- Vidēji smagu līdz smagu Krona slimību pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.
- Vidēji smagu līdz smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem.

Krona slimība
Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var ievadīt Usymro, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.
Čūlainais kolīts
Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nav pietiekami laba vai Jums ir nepanesība pret tām, Jums var tikt nozīmēts Usymro, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Usymro lietošanas

Nelietojiet Usymro šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret ustekinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva infekcija, kas pēc ārsta domām ir svarīga.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Usymro lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts pārbaudīs, kāda ir Jūsu veselība pirms ārstēšanas. Pārliecinieties, ka pirms ārstēšanas esat izstāstījis savam ārstam par jebkuru savu slimību**.** Pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis tuvumā kādam, kam varētu būt tuberkuloze. Pirms Usymro lietošanas ārsts Jūs izmeklēs un veiks tuberkulozes testu. Ja ārsts uzskata, ka Jums ir tuberkulozes risks, Jums var parakstīt zāles tās ārstēšanai.

Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām
Usymro var izraisīt nopietnas blakusparādības, ieskaitot alerģiskas reakcijas un infekcijas. Usymro lietošanas laikā Jums jāuzmanās attiecībā uz noteiktām slimības pazīmēm. Šo blakusparādību pilnu sarakstu skatīt 4. punktā "Nopietnas blakusparādības".

Pirms Usymro lietošanas pastāstiet ārstam, ja:
- Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret Usymro. Jautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts;
- Jums kādreiz ir bijis jebkāda veida vēzis, − tas ir tāpēc, ka tādi imūnsupresanti kā Usymro vājina imūnsistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- Jums ir ārstēta psoriāze ar citām bioloģiskām zālēm (zālēm, kas iegūtas no bioloģiska avota un parasti ievadītas injekcijas veidā); vēža risks tad var būt augstāks;
- Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija vai ja Jums ir kādas patoloģiskas atveres ādā (fistulas);
- Jums ir kādi jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajās zonās vai uz normālas ādas;
- Jums tiek veikta kāda cita psoriāzes un/vai psoriātiskā artrīta ārstēšana, piemēram, ar citu imūnsupresantu vai fototerapija (kad Jūsu ķermenis tiek ārstēts ar ultravioleto (UV) gaismu). Šīs ārstēšanas metodes arī var vājināt daļu no imūnsistēmas. Šo terapiju lietošana kopā ar Usymro nav pētīta. Tomēr ir iespējams, ka tas var palielināt slimību iespējamību, kas saistītas ar vājāku imūnsistēmu;
- Jums tiek vai kādreiz ir veiktas injekcijas alerģiju ārstēšanai; nav zināms, vai Usymro var tās ietekmēt;
- esat 65 gadus vecs vai vecāks, − Jums var būt lielāka infekciju iespējamība.

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

Dažiem pacientiem ārstēšanas ar ustekinumabu laikā ir radušās vilkēdei līdzīgas reakcijas, ieskaitot ādas vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi, dažreiz ar tumšāku apmali, ādas vietās, kas ir pakļautas saulei, vai vienlaicīgi ar locītavu sāpēm.

Sirdslēkme un insulti
Pētījumā ar pacientiem ar psoriāzi, kuri ārstēti ar ustekinumabu, novēroti sirdslēkmes un insulta gadījumi. Ārsts regulāri pārbaudīs sirds slimību un insulta riska faktorus, lai pārliecinātos, ka tie tiek pienācīgi ārstēti. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums attīstās sāpes krūškurvī, vājums vai patoloģiska sajūta vienā ķermeņa pusē, mīmikas muskuļu paralīze vai runas un redzes traucējumi.

Bērni un pusaudži
Usymro nav ieteicams lietot bērniem ar Krona slimību līdz 2 gadu vecumam, vai bērniem līdz 18 gadu vecumam ar čūlaino kolītu, jo šajās vecuma grupās tas nav pētīts.

Citas zāles, vakcīnas un Usymro
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja:
- lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot citas zāles;
- nesen esat vakcinējies vai gatavojaties vakcinēties. Usymro lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar dažu veidu vakcīnām (dzīvām vakcīnām);

- grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro, pastāstiet bērna ārstam par ārstēšanu ar Usymro, pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu, ieskaitot tādas dzīvās vakcīnas kā BCG vakcīnu (lieto tuberkulozes profilaksei). Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc piedzimšanas bērnam dzīvās vakcīnas nav ieteicamas, ja vien bērna ārsts neiesaka citādi.

Grūtniecība un barošana ar krūti
- Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, augstāks iedzimtu anomāliju risks nav novērots. Tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tāpēc grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Usymro lietošanas.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un Usymro lietošanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas ar Usymro jālieto atbilstoša kontracepcija.
- Usymro var šķērsot vēl nedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Usymro, Jūsu bērnam var būt augstāks inficēšanās risks.
- Pirms bērns saņem jebkādā veida vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem, ja grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro. Tādas dzīvās vakcīnas kā BCG vakcīna (ko lieto tuberkulozes profilaksei) bērnam nav ieteicamas pirmajos divpadsmit mēnešos pēc piedzimšanas, ja vien bērna ārsts neiesaka citādi.
- Ustekinumabs ļoti nelielos daudzumos var nonākt mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jums vajadzētu barot bērnu ar krūti, vai lietot Usymro – nedrīkst abus darīt vienlaikus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Usymro neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Usymro satur nātriju
Usymro satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, − būtībā tas ir "nātriju nesaturošs". Tomēr pirms Usymro ievadīšanas to sajauc ar nātriju saturošu šķīdumu. Konsultējieties ar ārstu, ja ievērojat diētu ar mazu sāls saturu.

Usymro satur polisorbātu 80
Šīs zāles satur 10,4 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 130 mg/26 ml flakonā, kas atbilst 0,40 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda zināma alerģija.

3. Kā lietot Usymro

Usymro ir paredzēts lietošanai Krona slimības un čūlainā kolīta diagnosticēšanā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

Usymro 130 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai ārsts Jums ievadīs, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija) vismaz vienas stundas laikā. Konsultējieties ar ārstu par to, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad jānāk kontroles vizītēs.

Cik daudz Usymro tiek ievadīts
Ārsts izlems, cik daudz Usymro Jums jāsaņem un cik ilgi.

Pieaugušie no 18 gadu vecuma
Krona slimība vai čūlainais kolīts
- Ārsts noteiks ieteicamo intravenozās infūzijas devu, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu.

Jūsu ķermeņa masa	Deva

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

- 8 nedēļas pēc intravenozās sākumdevas ievadīšanas nākamā 90 mg Usymro deva Jums tiks ievadīta injekcijas veidā zem ādas (subkutāni) un tad ik pēc 12 nedēļām.

Bērni ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg
Krona slimība

- Ārsts ieteicamo intravenozai infūzijai nepieciešamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL).
- Pēc sākumdevas ievadīšanas ārsts nākamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ĶVL. Šo Usymro devu Jūs zemādas (subkutānas) injekcijas veidā saņemsiet pēc 8 nedēļām un pēc tam – ik pēc 12 nedēļām.

Bērni ķermeņa masu vismaz 40 kg
Krona slimība

- Ārsts aprēķinās ieteicamo intravenozās infūzijas devu, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu.

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

- 8 nedēļas pēc intravenozās sākumdevas ievadīšanas nākamā 90 mg Usymro deva Jums tiks ievadīta injekcijas veidā zem ādas (subkutāni) un tad ik pēc 12 nedēļām.

Kā ievada Usymro

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Usymro
Ja esat aizmirsis vai izlaidis devas saņemšanas reizi, sazinieties ar ārstu, lai pārceltu apmeklējumu.

Ja pārtraucat lietot Usymro
Usymro lietošanu pārtraukt nav bīstami. Tomēr, ja Jūs to pārtraucat, 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 būt nopietnas blakusparādības, kurām var būt nepieciešama steidzama ārstēšana.

Alerģiskas reakcijas – tām var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm, pastāstiet to ārstam vai nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību.

- Nopietnas alerģiskas reakcijas (“anafilakse”) Usymro lietotājiem ir reti sastopamas (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Pazīmes ietver:
  - apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu,
  - zemu asinsspiedienu, kas var izraisīt reiboni vai vieglu reibumu,
  - sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkumu.

- Bieži sastopamas alerģiskas reakcijas pazīmes ietver izsitumus uz ādas un nātreni (tās var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Ar infūziju saistītas reakcijas – ja Jums ārstē Krona slimību vai čūlaino kolītu, pirmo Usymro devu ievada pilienu veidā vēnā (intravenoza infūzija). Dažiem pacientiem infūzijas laikā radušās nopietnas alerģiskas reakcijas.

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

Ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija, ārsts var nolemt, ka Usymro nedrīkstat lietot atkārtoti.

Infekcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm:
- deguna vai rīkles infekcijas un saaukstēšanās ir bieži sastopamas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- krūškurvja infekcijas ir retāk sastopamas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- zemādas audu iekaisums (“celulīts”) ir retāk sastopams (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- jostas roze (sāpīgi izsitumi ar pūslīšiem) ir retāk sastopama (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Usymro var vājināt Jūsu organisma spējas cīnīties ar infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var ietvert infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (ieskaitot tuberkulozi) vai parazīti, ieskaitot infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportūnistiskās infekcijas). Pacientiem, kuri ārstējas ar ustekinumabu, ziņots par oportūnistiskām galvas smadzeņu infekcijām (encefalītu, meningītu), plaušu un acu infekcijām.

Usymro lietošanas laikā Jums jāuzmanās, ja pamanāt infekcijas pazīmes. Tās ietver:
- drudzi, gripai līdzīgus simptomus, nakts svīšanu, ķermeņa masas samazināšanos;
- noguruma vai elpas trūkuma sajūtu; nepārejošu klepu;
- siltu, sarkanu un sāpīgu ādu vai sāpīgus izsitumus uz ādas ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūtu urinēšanas laikā;
- caureju;
- redzes traucējumus vai redzes zudumu;
- galvassāpes, kakla stīvumu, jutību pret gaismu, sliktu dūšu vai apjukumu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm. Tās var būt pazīmes tādām infekcijām kā krūškurvja infekcijas, ādas infekcijas, jostas roze vai oportūnistiskas infekcijas, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda veida infekcija, kas nepāriet vai atkārtojas. Ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Usymro, kamēr infekcija nav izzudusi. Pastāstiet ārstam arī, ja Jums ir kādas vaļējas brūces vai čūlas, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un ādas lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā var būt nopietna ādas stāvokļa − eritrodermiskās psoriāzes vai eksfoliatīvā dermatīta simptomi. Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana;
- noguruma sajūta;
- reiboņa sajūta;
- galvassāpes;

- nieze;
- muguras, muskuļu vai locītavu sāpes;
- rīkles iekaisums;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- deguna blakusdobumu infekcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- nosprostots vai aizlikts deguns;
- asiņošana, zilumi, sacietējumi, pietūkums un nieze injekcijas vietā;
- nespēka sajūta;
- plakstiņa noslīdējums un nokareni muskuļi vienā sejas pusē ("sejas paralīze" jeb "Bella paralīze"), kas parasti ir īslaicīgi;
- psoriāzes izmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem, dzelteniem vai baltiem ādas pūslīšiem, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- pinnes.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)
- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt niezoša vai sāpīga (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt attīstās kā dabiskas izmaiņas psoriāzes simptomu veidā (eritrodermiskā psoriāze);
- sīko asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpes (vaskulīts).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi saules staru iedarbībai pakļautās ādas vietās, iespējams, vienlaicīgi ar locītavu sāpēm).

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

5. Kā uzglabāt Usymro

- Usymro 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai tiek ievadīts slimnīcā vai klīnikā, un pacientiem tas nav jāuzglabā vai ar to jārīkojas.
- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nesakratiet flakonus. Ilgstoša intensīva kratīšana var sabojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles:
- pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu;
- ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā redzamas peldošas svešas daļiņas (skatīt 6. punktā "Usymro ārējais izskats un iepakojums");
- ja zināt vai domājat, ka zāles varētu būt pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, nejauši sasaldētas vai sakarsētas);
- ja zāles ir intensīvi sakratītas;
- ja aizplombētais vāciņš ir salauzts.

Usymro ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Jebkurš flakonā un šļircē atlikušais atšķaidītais infūziju šķīdums vai atlikušās neizlietotās zāles jāizmet saskaņā ar vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Usymro satur
- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katrs flakons satur 130 mg ustekinumaba 26 ml.
- Citas sastāvdaļas ir EDTA dinātrija sāls dihidrāts, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, metionīns, polisorbāts 80 (E433), saharoze un ūdens injekcijām.

Usymro ārējais izskats un iepakojums
Usymro ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas tiek piegādāts ārējā iepakojumā, kas satur 1 vienreizēju devu 30 ml stikla flakonā. Katrs flakons satur 130 mg ustekinumaba 26 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

Šī instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Izsekojamība

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

Norādījumi par atšķaidīšanu

Usymro koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida, jāsagatavo un jāievada veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

1. Pieaugušiem pacientiem un pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg aprēķiniet devu un nepieciešamo Usymro flakonu skaitu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu (skatīt 4.2 apakšpunktu, 1.tabulu un 3. tabulu) vai pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg nepieciešamo devu un Usymro flakonu skaitu aprēķiniet, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) (skatīt 4.2. apakšpunktu, 2. tabulu). Katrs 26 ml Usymro flakons satur 130 mg ustekinumaba.
2. Ievelciet no 250 ml infūziju maisa un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas ir vienāds ar pievienojamā Usymro tilpumu. (izlejiet 26 ml nātrija hlorīda uz katru nepieciešamo Usymro flakonu, uz 2 flakoniem - izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem - izlejiet 78 ml, uz 4 flakoniem - izlejiet 104 ml).
3. Ievelciet 26 ml Usymro no katra nepieciešamā flakona un pievienojiet to 250 ml infūzijas maisam. Galīgajam tilpumam infūzijas maisā jābūt 250 ml. Viegli samaisiet.
4. Pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, deva atbilst pacienta ĶVL, ievadot vienreizējas Usymro intravenozas (i.v.) devas veidā. No 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma 100 ml infūziju maisa atvelciet un pēc tam iznīciniet tilpumu, kas atbilst pievienojamam Usymro tilpumam. No katra nepieciešamā flakona atvelciet atbilstošo Usymro tilpumu un pievienojiet to 100 ml infūziju maisam. Galīgajam tilpumam infūziju maisā jābūt 100 ml. Uzmanīgi samaisiet.
5. Pirms infūzijas vizuāli pārbaudiet atšķaidīto šķīdumu. Nelietot, ja ir redzamas opalescējošas daļiņas, krāsas izmaiņas vai svešas daļiņas.
6. Atšķaidīto šķīdumu ievadiet vismaz vienu stundu. Pēc koncentrāta atšķaidīšanas infūziju maisā infūzija jāpabeidz astoņu stundu laikā pēc atšķaidīšanas.
7. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un visas neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Uzglabāšana

Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta no 1,04 mg/ml līdz 2,08 mg/ml 48 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā un 8 stundas 15 °C – 25 °C temperatūrā.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta personai, kura lieto šīs zāles. Ja esat vecāki vai aprūpētājs, kas Usymro ievadīs bērnam, lūdzu, rūpīgi izlasiet šo informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Usymro un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Usymro
Usymro satur aktīvo vielu ustekinumabu, monoklonālu antivielu. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un specifiski saistās ar noteiktām olbaltumvielām organismā.

Usymro pieder zāļu grupai, ko sauc par "imūnsupresantiem". Šīs zāles darbojas, vājinot daļu no imūnsistēmas.

Kādam nolūkam lieto Usymro
Usymro lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:
- perēkļveida psoriāze − pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātiskais artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga vai smaga Krona slimība – pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma;
- vidēji smags vai smags čūlainais kolīts – pieaugušajiem.

Perēkļveida psoriāze
Perēkļveida psoriāze ir ādas stāvoklis, kas izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Usymro samazinās iekaisumu un citas slimības pazīmes.

Usymro lieto pieaugušajiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi, kuri nevar lietot ciklosporīnu, metotreksātu vai fototerapiju, vai ja šie ārstēšanas veidi neiedarbojās.

Usymro lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi, kuri nepanes fototerapiju vai citu sistēmisku terapiju vai ja šī ārstēšana neiedarbojas.

Psoriātiskais artrīts
Psoriātiskais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir kopā ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks parakstītas citas zāles. Ja Jums uz šīm zālēm nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas, Jums var ievadīt Usymro, lai:
- mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas;
- palēninātu locītavu bojājumu attīstību.

Krona slimība
Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var ievadīt Usymro, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts
Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nav pietiekami laba vai Jums ir nepanesība pret tām, Jums var tikt nozīmēts Usymro, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Usymro lietošanas

Nelietojiet Usymro šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret ustekinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva infekcija, kas pēc ārsta domām ir svarīga.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Usymro lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts pārbaudīs, kāda ir Jūsu veselība pirms ārstēšanas. Pārliecinieties, ka pirms ārstēšanas esat izstāstījis savam ārstam par jebkuru savu slimību**.** Pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis tuvumā kādam, kam varētu būt tuberkuloze. Pirms Usymro lietošanas ārsts Jūs izmeklēs un veiks tuberkulozes testu. Ja ārsts uzskata, ka Jums ir tuberkulozes risks, Jums var parakstīt zāles tās ārstēšanai.

Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām
Usymro var izraisīt nopietnas blakusparādības, ieskaitot alerģiskas reakcijas un infekcijas. Usymro lietošanas laikā Jums jāuzmanās attiecībā uz noteiktām slimības pazīmēm. Šo blakusparādību pilnu sarakstu skatīt 4. punktā "Nopietnas blakusparādības".

Pirms Usymro lietošanas pastāstiet ārstam, ja:
- Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret Usymro. Jautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts;
- Jums kādreiz ir bijis jebkāda veida vēzis, − tas ir tāpēc, ka tādi imūnsupresanti kā Usymro vājina imūnsistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- Jums ir ārstēta psoriāze ar citām bioloģiskām zālēm (zālēm, kas iegūtas no bioloģiska avota un parasti ievadītas injekcijas veidā); vēža risks tad var būt augstāks;
- Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;
- Jums ir kādi jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajās zonās vai uz normālas ādas;
- Jums tiek veikta kāda cita psoriāzes un/vai psoriātiskā artrīta ārstēšana, piemēram, ar citu imūnsupresantu vai fototerapija (kad Jūsu ķermenis tiek ārstēts ar ultravioleto (UV) gaismu). Šīs ārstēšanas metodes arī var vājināt daļu no imūnsistēmas. Šo terapiju lietošana kopā ar Usymro nav pētīta. Tomēr ir iespējams, ka tas var palielināt slimību iespējamību, kas saistītas ar vājāku imūnsistēmu;
- Jums tiek vai kādreiz ir veiktas injekcijas alerģiju ārstēšanai; nav zināms, vai Usymro var tās ietekmēt;
- esat 65 gadus vecs vai vecāks, − Jums var būt lielāka infekciju iespējamība.

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

Dažiem pacientiem ārstēšanas ar ustekinumabu laikā ir radušās vilkēdei līdzīgas reakcijas, ieskaitot ādas vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi, dažreiz ar tumšāku apmali, ādas vietās, kas ir pakļautas saulei, vai vienlaicīgi ar locītavu sāpēm.

Sirdslēkme un insulti
Pētījumā ar pacientiem ar psoriāzi, kuri ārstēti ar ustekinumabu, novēroti sirdslēkmes un insulta gadījumi. Ārsts regulāri pārbaudīs sirds slimību un insulta riska faktorus, lai pārliecinātos, ka tie tiek pienācīgi ārstēti. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums attīstās sāpes krūškurvī, vājums vai patoloģiska sajūta vienā ķermeņa pusē, mīmikas muskuļu paralīze vai runas un redzes traucējumi.

Bērni un pusaudži
Usymro nav ieteicams lietot bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam, bērniem līdz 2 gadu vecumam ar Krona slimību, vai bērniem līdz 18 gadu vecumam ar psoriātisko artrītu vai čūlaino kolītu, tāpēc, ka tas nav pētīts šajās vecuma grupās.

Citas zāles, vakcīnas un Usymro
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja:
- lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot citas zāles;
- nesen esat vakcinējies vai gatavojaties vakcinēties. Usymro lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar dažu veidu vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro, pastāstiet bērna ārstam par ārstēšanu ar Usymro, pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu, ieskaitot tādas dzīvās vakcīnas kā BCG vakcīnu (lieto tuberkulozes profilaksei). Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc piedzimšanas bērnam dzīvās vakcīnas nav ieteicamas, ja vien bērna ārsts neiesaka citādi.

Grūtniecība un barošana ar krūti
- Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, augstāks iedzimtu anomāliju risks nav novērots. Tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tāpēc grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Usymro lietošanas.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un Usymro lietošanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas ar Usymro jālieto atbilstoša kontracepcija.
- Usymro var šķērsot vēl nedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Usymro, Jūsu bērnam var būt augstāks inficēšanās risks.
- Pirms bērns saņem jebkādā veida vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem, ja grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro. Tādas dzīvās vakcīnas kā BCG vakcīna (ko lieto tuberkulozes profilaksei) bērnam nav ieteicamas pirmajos divpadsmit mēnešos pēc piedzimšanas, ja vien bērna ārsts neiesaka citādi.
- Ustekinumabs ļoti nelielos daudzumos var nonākt mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jums vajadzētu barot bērnu ar krūti, vai lietot Usymro – nedrīkst abus darīt vienlaikus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Usymro neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Usymro satur polisorbātu 80
Šīs zāles satur 0,05 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 45 mg/0,5 ml flakonā, kas atbilst 0,10 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda

zināma alerģija.

3. Kā lietot Usymro

Usymro ir paredzēts lietošanai ārsta vadībā un uzraudzībā, kuram ir pieredze tādu slimību ārstēšanā, kurām ir paredzēts lietot Usymro.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam. Konsultējieties ar ārstu par to, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad jānāk kontroles vizītēs.

Cik daudz Usymro tiek ievadīts
Ārsts izlems, cik daudz Usymro Jums jāsaņem un cik ilgi.

Pieaugušie no 18 gadu vecuma
Psoriāze vai psoriātiskais artrīts
- Ieteicamā sākuma deva ir 45 mg Usymro. Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz 100 kilogramus (kg), 45 mg vietā var sākt lietot 90 mg devu.
- Pēc sākuma devas nākamā deva Jums tiks ievadīta pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām. Nākamās devas parasti ir tādas pašas kā sākuma deva.

Krona slimība vai čūlainais kolīts
- Ārstēšanas laikā pirmo Usymro devu apmēram 6 mg/kg ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usymro devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, pēc tam ik pēc 12 nedēļām, veicot injekciju zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas ik pēc 8 nedēļām var ievadīt 90 mg Usymro. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma
Psoriāze
- Ārsts noteiks Jums pareizo devu, ieskaitot injicējamo Usymro daudzumu (tilpumu), lai ievadītu nepieciešamo devu. Pareizā deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Ja Jūs sverat mazāk nekā 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Usymro uz kg ķermeņa masas.
- Ja Jūs sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Usymro.
- Ja Jūs sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Usymro.
- Pēc sākuma devas nākamā deva Jums tiks ievadīta pēc 4 nedēļām, tad ik pēc 12 nedēļām.

Bērni ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg
Krona slimība
- Ārstēšanas laikā ārsts ieteicamo intravenozai infūzijai nepieciešamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL). Ārsts šo devu ievadīs, to pilinot rokas vēnā (intravenozas infūzijas veidā). Pēc sākumdevas ievadīšanas ārsts nākamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ĶVL. Šo Usymro devu Jūs zemādas (subkutānas) injekcijas veidā saņemsiet pēc 8 nedēļām un pēc tam – ik pēc 12 nedēļām.
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas Usymro devas var tikt ievadītas ik pēc 8 vai ik pēc 4 nedēļām. Par to, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Bērni ar ķermeņa masu vismaz 40 kg
Krona slimība
- Ārstēšanas laikā pirmo Usymro devu apmēram 6 mg/kg ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usymro devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, pēc tam ik pēc 12 nedēļām, veicot injekciju zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 4 nedēļām var ievadīt 90 mg Usymro. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

Kā ievada Usymro
- Usymro ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Ārstēšanas sākumā Usymro Jums var injicēt medicīniskais personāls vai medicīnas māsas.
- Tomēr Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka Usymro injicēsiet sev pats. Šajā gadījumā Jūs apmācīs, kā sev injicēt Usymro.
- Informāciju par Usymro injicēšanu skatīt šīs instrukcijas beigās "Norādījumi par ievadīšanu".

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

Ja esat lietojis Usymro vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis vai saņēmis pārāk daudz Usymro, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu kastīti, pat ja tā ir tukša.

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

Ja pārtraucat lietot Usymro
Usymro lietošanu pārtraukt nav bīstami. Tomēr, ja Jūs to pārtraucat, 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 būt nopietnas blakusparādības, kurām var būt nepieciešama steidzama ārstēšana.

Alerģiskas reakcijas – tām var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm, pastāstiet to ārstam vai nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību.
- Nopietnas alerģiskas reakcijas ("anafilakse") Usymro lietotājiem ir reti sastopamas (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Pazīmes ietver:
  - apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu,
  - zemu asinsspiedienu, kas var izraisīt reiboni vai vieglu reibumu,
  - sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkumu.
- Bieži sastopamas alerģiskas reakcijas pazīmes ietver izsitumus uz ādas un nātreni (tās var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

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

Ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija, ārsts var nolemt, ka Usymro nedrīkstat lietot atkārtoti.

Infekcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm:
- deguna vai rīkles infekcijas un saaukstēšanās ir bieži sastopamas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- krūškurvja infekcijas ir retāk sastopamas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- zemādas audu iekaisums ("celulīts") ir retāk sastopams (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- jostas roze (sāpīgi izsitumi ar pūslīšiem) ir retāk sastopama (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Usymro var vājināt Jūsu organisma spējas cīnīties ar infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas,

un tās var ietvert infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (ieskaitot tuberkulozi) vai parazīti, ieskaitot infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportūnistiskās infekcijas). Pacientiem, kuri ārstējas ar ustekinumabu, ziņots par oportūnistiskām galvas smadzeņu infekcijām (encefalītu, meningītu), plaušu un acu infekcijām.

Usymro lietošanas laikā Jums jāuzmanās, ja pamanāt infekcijas pazīmes. Tās ietver:
- drudzi, gripai līdzīgus simptomus, nakts svīšanu, ķermeņa masas samazināšanos;
- noguruma vai elpas trūkuma sajūtu; nepārejošu klepu;
- siltu, sarkanu un sāpīgu ādu vai sāpīgus izsitumus uz ādas ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūtu urinēšanas laikā;
- caureju;
- redzes traucējumus vai redzes zudumu;
- galvassāpes, kakla stīvumu, jutību pret gaismu, sliktu dūšu vai apjukumu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm. Tās var būt pazīmes tādām infekcijām kā krūškurvja infekcijas, ādas infekcijas, jostas roze vai oportūnistiskas infekcijas, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda veida infekcija, kas nepāriet vai atkārtojas. Ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Usymro, kamēr infekcija nav izzudusi. Pastāstiet ārstam arī, ja Jums ir kādas vaļējas brūces vai čūlas, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un ādas lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā var būt nopietna ādas stāvokļa − eritrodermiskās psoriāzes vai eksfoliatīvā dermatīta simptomi. Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana;
- noguruma sajūta;
- reiboņa sajūta;
- galvassāpes;
- nieze;
- muguras, muskuļu vai locītavu sāpes;
- rīkles iekaisums;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- deguna blakusdobumu infekcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- nosprostots vai aizlikts deguns;
- asiņošana, zilumi, sacietējumi, pietūkums un nieze injekcijas vietā;
- nespēka sajūta;
- plakstiņa noslīdējums un nokareni muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”), kas parasti ir īslaicīgi;
- psoriāzes izmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem, dzelteniem vai baltiem ādas pūslīšiem, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);
- pinnes.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):
- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt niezoša vai sāpīga (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt attīstās kā dabiskas izmaiņas

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

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):
- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi saules staru iedarbībai pakļautās ādas vietās, iespējams, vienlaicīgi ar locītavu sāpēm).

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

5. Kā uzglabāt Usymro

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

Nelietojiet šīs zāles:
- pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu;
- ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā redzamas peldošas svešas daļiņas (skatīt 6. punktā "Usymro ārējais izskats un iepakojums");
- ja zināt vai domājat, ka zāles varētu būt pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, nejauši sasaldētas vai sakarsētas);
- ja zāles ir intensīvi sakratītas;
- ja aizplombētais vāciņš ir salauzts.

Usymro ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles, kas paliek flakonā un šļircē, jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Usymro satur
- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katrs flakons satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), saharoze un ūdens injekcijām.

Usymro ārējais izskats un iepakojums
Usymro ir dzidrs līdz viegli opalescējošs (ar pērļainu spīdumu), bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Šķīdums var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu olbaltumvielu daļiņu. Tas tiek piegādāts ārējā iepakojumā, kas satur 1 vienreizēju devu 2 ml stikla flakonā. Katrs flakons satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

Šī instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Norādījumi par ievadīšanu

Ārstēšanas sākumā Jūsu veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Tomēr Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka Jūs pats sev varat injicēt Usymro. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Usymro. Vaicājiet ārstam, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

- Usymro nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem šķidrumiem injekcijām.
- Nesakratiet Usymro flakonus. Tas ir tāpēc, ka spēcīga sakratīšana var sabojāt šīs zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir stipri sakratītas.

1. Pārbaudiet flakonu skaitu un sagatavojiet materiālus

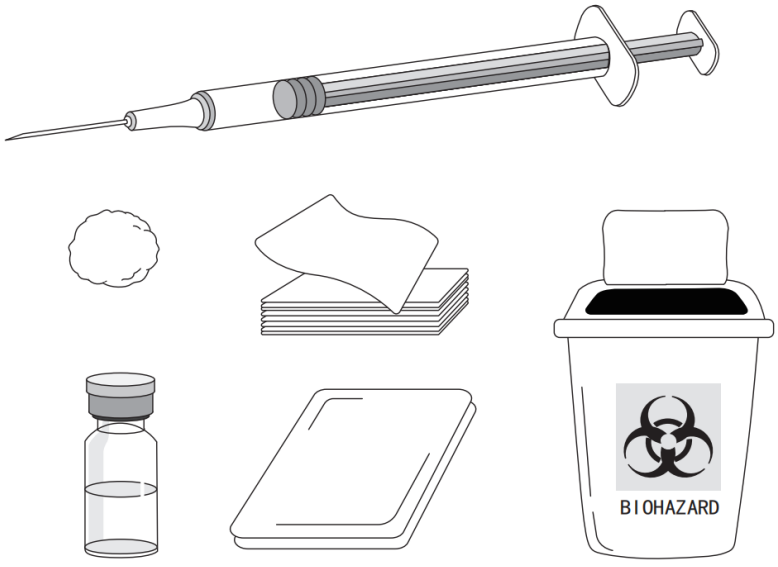
Izņemiet flakonu(-us) no ledusskapja. Atstājiet flakonu apmēram uz pusstundu. Tas ļaus šķidrumam sasniegt patīkamu temperatūru injekcijai (istabas temperatūru).

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

- flakonu skaits un stiprums ir pareizs:
  - ja Jūsu deva ir 45 mg vai mazāka, Jums nepieciešams viens 45 mg Usymro flakons;
  - Ja Jūsu deva ir vairā kā 45 mg, Jums nepieciešami divi 45 mg Usymro flakoni, un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas injekcijas vietas šīm injekcijām (piemēram, viena injekcija labajā augšstilbā un otra injekcija kreisajā augšstilbā) un ievadiet injekcijas vienu pēc otras. Katrai injekcijai izmantojiet jaunu adatu un šļirci;
- tās ir pareizās zāles;
- to derīguma termiņš nav beidzies;
- flakons nav bojāts un aizplombētais vāciņš nav salauzts;
- flakonā esošais šķīdums ir dzidrs līdz viegli opalescējošs (ar pērļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens;
- šķīdums nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur svešas daļiņas;
- šķīdums nav sasalis.

Bērniem ar perekļveida psoriāzi, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 60 kg, nepieciešama deva, kas ir mazāka nekā 45 mg, un bērniem ar Krona slimību, kuri sver mazāk par 40 kg, nepieciešama deva, kas ir mazāka par 90 mg. Pārliecinieties, ka zināt pareizo daudzumu (tilpumu), kas jāpaņem no flakona, un kāda(s) šļirce(s) jālieto. Ja nezināt daudzumu vai nepieciešamās šļirces veidu, sazinieties ar savu veselības aprūpes sniedzēju, lai saņemtu papildu norādījumus.

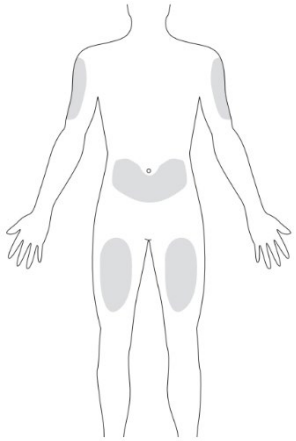
Sameklējiet visu injekcijai nepieciešamo un novietojiet uz tīras virsmas. Tas ietver šļirci, adatu, antiseptiskas salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asiem priekšmetiem paredzētu konteineru (skatīt 1. attēlu).



1. attēls

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. attēlu)
- Usymro ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Labas injekcijas vietas ir augšstilba augšdaļa vai vēders vismaz 5 cm no nabas.
- Ja iespējams, neizmantojiet ādas zonas ar psoriāzes pazīmēm.
- Ja kāds palīdzēs Jums veikt injekciju, tad viņš/viņa kā injekcijas vietu var izvēlēties arī augšdelmus.

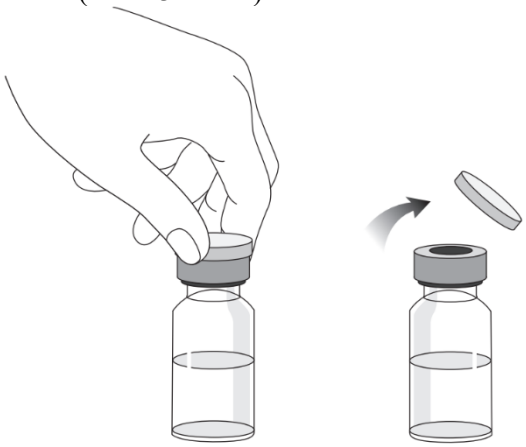


* Pelēkās zonas ir ieteicamās injekcijas vietas
2. attēls

Sagatavojiet injekcijas vietu
- Ļoti rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet ādu injekcijas vietā ar antiseptisku salveti.
- Pirms injekcijas veikšanas vairs nepieskarieties šai zonai.

3. Sagatavojiet devu

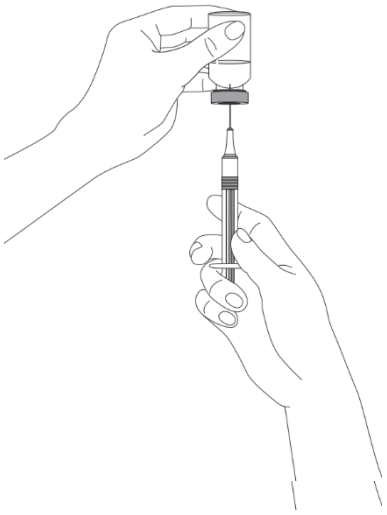
- Noņemiet vāciņu no flakona (skatīt 3. attēlu).



3. attēls

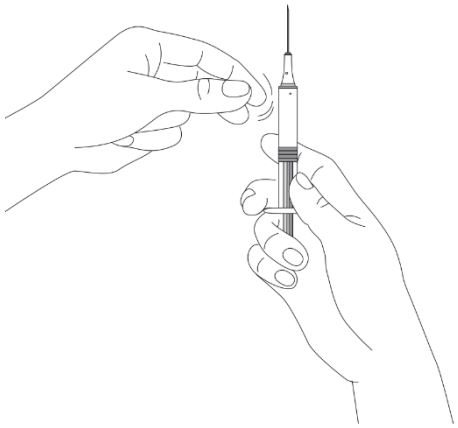
- Nenoņemiet aizbāzni.
- Notīriet aizbāzni ar antiseptisku salveti.
- Novietojiet flakonu uz līdzenas virsmas.

- Paņemiet šļirci un noņemiet adatas uzgali.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet nekam citam pieskarties adatai.
- Ieduriet adatu caur gumijas aizbāzni flakonā.
- Apgrieziet flakonu un šļirci otrādi.
- Velciet šļirces virzuli, lai piepildītu šļirci ar ārsta parakstīto šķidruma daudzumu.
- Ir svarīgi, lai adata vienmēr atrastos šķidrumā. Tas neļauj šļircē veidoties gaisa burbuļiem (skatīt 4. attēlu).



4. attēls

- Izņemiet adatu no flakona.
- Turiet šļirci ar adatu uz augšu, lai redzētu, vai šļircē nav gaisa burbuļu.
- Ja šļircē ir gaisa burbuļi, viegli pieskarieties šļirces sānam, lai gaisa burbuļi nonāktu šļirces augšdaļā (skatīt 5. attēlu)



5. attēls

- Tad nospiediet virzuli, līdz viss gaiss (bet ne šķidrums) no šļirces ir izplūdis.
- Nenovietojiet šļirci uz leju un neļaujiet adatai kaut kam pieskarties.

4. Injicējiet devu

- Viegli saspiediet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Ieduriet adatu satvertajā ādā.
- Spiediet virzuli ar īkšķi, cik tālu vien iespējams, lai injicētu visu šķidrumu. Spiediet to lēnām un vienmērīgi, turot ādu viegli saspiestu.
- Kad virzulis ir nospiests līdz galam, izņemiet adatu un atlaidiet ādu.

5. Pēc injicēšanas

- Pēc injekcijas dažas sekundes injekcijas vietai piespiediet antiseptisku salveti.
- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asiņu vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat piespiest vates tamponu vai marles salveti injekcijas vietai un turēt 10 sekundes.
- Neberzējiet ādu injekcijas vietā. Ja nepieciešams, varat nosegt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.

6. Atkritumu likvidēšana

- Izlietotās šļirces un adatas jāievieto necaurduramā tvertnē, piemēram, asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Nekad nelietojiet adatas un šļirces atkārtoti savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības labad. Izmetiet asu priekšmetu konteineru atbilstoši vietējām prasībām.
- Tukšos flakonus, antiseptiskas salvetes un citus piederumus var izmest atkritumu tvertnē.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Usymro 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ustekinumabum

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta personai, kura lieto šīs zāles. Ja esat vecāki vai aprūpētājs, kas Usymro ievadīs bērnam, lūdzu, rūpīgi izlasiet šo informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Usymro un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Usymro
Usymro satur aktīvo vielu ustekinumabu, monoklonālu antivielu. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un specifiski saistās ar noteiktām olbaltumvielām organismā.

Usymro pieder zāļu grupai, ko sauc par "imūnsupresantiem". Šīs zāles darbojas, vājinot daļu no imūnsistēmas.

Kādam nolūkam lieto Usymro
Usymro lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:
- perēkļveida psoriāze − pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātiskais artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga vai smaga Krona slimība – pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma;
- vidēji smags vai smags čūlainais kolīts - pieaugušajiem.

Perēkļveida psoriāze
Perēkļveida psoriāze ir ādas stāvoklis, kas izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Usymro samazinās iekaisumu un citas slimības pazīmes.

Usymro lieto pieaugušajiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi, kuri nevar lietot ciklosporīnu, metotreksātu vai fototerapiju, vai ja šie ārstēšanas veidi neiedarbojās.

Usymro lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi, kuri nepanes fototerapiju vai citu sistēmisku terapiju vai ja šī ārstēšana neiedarbojas.

Psoriātiskais artrīts
Psoriātiskais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir kopā ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks parakstītas citas zāles. Ja Jums uz šīm zālēm nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas, Jums var ievadīt Usymro, lai:
- mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas;
- palēninātu locītavu bojājumu attīstību.

Krona slimība
Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var ievadīt Usymro, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts
Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nav pietiekami laba vai Jums ir nepanesība pret tām, Jums var tikt nozīmēts Usymro, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Usymro lietošanas

Nelietojiet Usymro šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret ustekinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva infekcija, kas pēc ārsta domām ir svarīga.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Usymro lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts pārbaudīs, kāda ir Jūsu veselība pirms ārstēšanas. Pārliecinieties, ka pirms ārstēšanas esat izstāstījis savam ārstam par jebkuru savu slimību**.** Pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis tuvumā kādam, kam varētu būt tuberkuloze. Pirms Usymro lietošanas ārsts Jūs izmeklēs un veiks tuberkulozes testu. Ja ārsts uzskata, ka Jums ir tuberkulozes risks, Jums var parakstīt zāles tās ārstēšanai.

Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām
Usymro var izraisīt nopietnas blakusparādības, ieskaitot alerģiskas reakcijas un infekcijas. Usymro lietošanas laikā Jums jāuzmanās attiecībā uz noteiktām slimības pazīmēm. Šo blakusparādību pilnu sarakstu skatīt 4. punktā ”Nopietnas blakusparādības”.

Pirms Usymro lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:
- Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret Usymro. Jautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts;
- Jums kādreiz ir bijis jebkāda veida vēzis, − tas ir tāpēc, ka tādi imūnsupresanti kā Usymro vājina imūnsistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- Jums ir ārstēta psoriāze ar citām bioloģiskām zālēm (zālēm, kas iegūtas no bioloģiska avota un parasti ievadītas injekcijas veidā); vēža risks tad var būt augstāks;
- Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;
- Jums ir kādi jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajās zonās vai uz normālas ādas;
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret lateksu vai Usymro injekciju – šo zāļu konteiners satur lateksa gumiju, kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas cilvēkiem, kuri ir jutīgi pret lateksu. Alerģiskas reakcijas pazīmes skatīt 4. punktā “Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām”;
- Jums tiek veikta kāda cita psoriāzes un/vai psoriātiskā artrīta ārstēšana, piemēram, ar citu imūnsupresantu vai fototerapija (kad Jūsu ķermenis tiek ārstēts ar ultravioleto (UV) gaismu). Šīs ārstēšanas metodes arī var vājināt daļu no imūnsistēmas. Šo terapiju lietošana kopā ar Usymro nav pētīta. Tomēr ir iespējams, ka tas var palielināt slimību iespējamību, kas saistītas ar vājāku imūnsistēmu;

- Jums tiek vai kādreiz ir veiktas injekcijas alerģiju ārstēšanai; nav zināms, vai Usymro var tās ietekmēt;
- esat 65 gadus vecs vai vecāks, − Jums var būt lielāka infekciju iespējamība.

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

Dažiem pacientiem ārstēšanas ar ustekinumabu laikā ir radušās vilkēdei līdzīgas reakcijas, ieskaitot ādas vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi, dažreiz ar tumšāku apmali, ādas vietās, kas ir pakļautas saulei, vai vienlaicīgi ar locītavu sāpēm.

Sirdslēkme un insulti
Pētījumā ar pacientiem ar psoriāzi, kuri ārstēti ar ustekinumabu, novēroti sirdslēkmes un insulta gadījumi. Ārsts regulāri pārbaudīs sirds slimību un insulta riska faktorus, lai pārliecinātos, ka tie tiek pienācīgi ārstēti. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums attīstās sāpes krūškurvī, vājums vai patoloģiska sajūta vienā ķermeņa pusē, mīmikas muskuļu paralīze vai runas un redzes traucējumi.

Bērni un pusaudži
Usymro nav ieteicams lietot bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam ar psoriāzi, bērniem līdz 2 gadu vecumam ar Krona slimību vai bērniem līdz 18 gadu vecumam ar psoriātisko artrītu vai čūlaino kolītu, jo šajās vecuma grupās tā lietošana nav pētīta.

Citas zāles, vakcīnas un Usymro
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja:
- lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot citas zāles;
- nesen esat vakcinējies vai gatavojaties vakcinēties. Usymro lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar dažu veidu vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro, pastāstiet bērna ārstam par ārstēšanu ar Usymro, pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu, ieskaitot tādas dzīvās vakcīnas kā BCG vakcīnu (lieto tuberkulozes profilaksei). Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc piedzimšanas bērnam dzīvās vakcīnas nav ieteicamas, ja vien bērna ārsts neiesaka citādi.

Grūtniecība un barošana ar krūti
- Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, augstāks iedzimtu anomāliju risks nav novērots. Tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tāpēc grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Usymro lietošanas.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un Usymro lietošanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas ar Usymro jālieto atbilstoša kontracepcija.
- Usymro var šķērsot vēl nedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Usymro, Jūsu bērnam var būt augstāks inficēšanās risks.
- Pirms bērns saņem jebkādā veida vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem, ja grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro. Tādas dzīvās vakcīnas kā BCG vakcīna (ko lieto tuberkulozes profilaksei) bērnam nav ieteicamas pirmajos divpadsmit mēnešos pēc piedzimšanas, ja vien bērna ārsts neiesaka citādi.
- Ustekinumabs ļoti nelielos daudzumos var nonākt mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jums vajadzētu barot bērnu ar krūti, vai lietot Usymro – nedrīkst abus darīt vienlaikus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Usymro neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Usymro satur polisorbātu 80
Šīs zāles satur 0,05 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 45 mg/0,5 ml pilnšļircē, kas atbilst 0,10 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda zināma alerģija.

3. Kā lietot Usymro

Usymro ir paredzēts lietošanai ārsta vadībā un uzraudzībā, kuram ir pieredze tādu slimību ārstēšanā, kurām ir paredzēts lietot Usymro.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam. Konsultējieties ar ārstu par to, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad jānāk kontroles vizītēs.

Cik daudz Usymro tiek ievadīts
Ārsts izlems, cik daudz Usymro Jums jāsaņem un cik ilgi.

Pieaugušie no 18 gadu vecuma
Psoriāze vai psoriātiskais artrīts
- Ieteicamā sākuma deva ir 45 mg Usymro. Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz 100 kilogramus (kg), 45 mg vietā var sākt lietot 90 mg devu.
- Pēc sākuma devas nākamā deva Jums tiks ievadīta pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām. Nākamās devas parasti ir tādas pašas kā sākuma deva.

Krona slimība vai čūlainais kolīts
- Ārstēšanas laikā pirmo Usymro devu apmēram 6 mg/kg ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usymro devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, pēc tam ik pēc 12 nedēļām, veicot injekciju zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas ik pēc 8 nedēļām var ievadīt 90 mg Usymro. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma
Psoriāze
- Ārsts noteiks Jums pareizo devu, ieskaitot injicējamo Usymro daudzumu (tilpumu), lai ievadītu nepieciešamo devu. Pareizā deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Bērniem, kuriem jāsaņem mazāk nekā pilna 45 mg deva, ir pieejams 45 mg flakons.
- Ja Jūs sverat mazāk nekā 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Usymro uz kg ķermeņa masas.
- Ja Jūs sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Usymro.
- Ja Jūs sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Usymro.
- Pēc sākuma devas nākamā deva Jums tiks ievadīta pēc 4 nedēļām, tad ik pēc 12 nedēļām.

Bērni ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg
Krona slimība
- Ārstēšanas laikā ārsts ieteicamo intravenozai infūzijai nepieciešamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL). Ārsts šo devu ievadīs, to pilinot rokas vēnā (intravenozas infūzijas veidā). Pēc sākumdevas ievadīšanas ārsts nākamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ĶVL. Šo Usymro devu Jūs zemādas (subkutānas) injekcijas veidā saņemsiet pēc 8 nedēļām un pēc tam – ik pēc 12 nedēļām.
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas Usymro devas var tikt ievadītas ik pēc 8 vai ik pēc 4 nedēļām. Par to, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Bērni ar ķermeņa masu vismaz 40 kg
Krona slimība
- Ārstēšanas laikā pirmo Usymro devu apmēram 6 mg/kg ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usymro devu Jūs saņemsiet pēc

8 nedēļām, pēc tam ik pēc 12 nedēļām, veicot injekciju zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 4 nedēļām var ievadīt 90 mg Usymro. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

Kā ievada Usymro
- Usymro ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Ārstēšanas sākumā Usymro Jums var injicēt medicīniskais personāls vai medicīnas māsas.
- Tomēr Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka Usymro injicēsiet sev pats. Šajā gadījumā Jūs apmācīs, kā sev injicēt Usymro.
- Informāciju par Usymro injicēšanu skatīt šīs instrukcijas beigās "Norādījumi par ievadīšanu".

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

Ja esat lietojis Usymro vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis vai saņēmis pārāk daudz Usymro, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu kastīti, pat ja tā ir tukša.

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

Ja pārtraucat lietot Usymro
Usymro lietošanu pārtraukt nav bīstami. Tomēr, ja Jūs to pārtraucat, 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 būt nopietnas blakusparādības, kurām var būt nepieciešama steidzama ārstēšana.

Alerģiskas reakcijas – tām var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm, pastāstiet to ārstam vai nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību.
- Nopietnas alerģiskas reakcijas ("anafilakse") Usymro lietotājiem ir reti sastopamas (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Pazīmes ietver:
  - apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu,
  - zemu asinsspiedienu, kas var izraisīt reiboni vai vieglu reibumu,
  - sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkumu.
- Bieži sastopamas alerģiskas reakcijas pazīmes ietver izsitumus uz ādas un nātreni (tās var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

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

Ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija, ārsts var nolemt, ka Usymro nedrīkstat lietot atkārtoti.

Infekcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm:
- deguna vai rīkles infekcijas un saaukstēšanās ir bieži sastopamas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- krūškurvja infekcijas ir retāk sastopamas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);

- zemādas audu iekaisums ("celulīts") ir retāk sastopams (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- jostas roze (sāpīgi izsitumi ar pūslīšiem) ir retāk sastopama (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Usymro var vājināt Jūsu organisma spējas cīnīties ar infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var ietvert infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (ieskaitot tuberkulozi) vai parazīti, ieskaitot infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportūnistiskās infekcijas). Pacientiem, kuri ārstējas ar ustekinumabu, ziņots par oportūnistiskām galvas smadzeņu infekcijām (encefalītu, meningītu), plaušu un acu infekcijām.

Usymro lietošanas laikā Jums jāuzmanās, ja pamanāt infekcijas pazīmes. Tās ietver:
- drudzi, gripai līdzīgus simptomus, nakts svīšanu, ķermeņa masas samazināšanos;
- noguruma vai elpas trūkuma sajūtu; nepārejošu klepu;
- siltu, sarkanu un sāpīgu ādu vai sāpīgus izsitumus uz ādas ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūtu urinēšanas laikā;
- caureju;
- redzes traucējumus vai redzes zudumu;
- galvassāpes, kakla stīvumu, jutību pret gaismu, sliktu dūšu vai apjukumu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm. Tās var būt pazīmes tādām infekcijām kā krūškurvja infekcijas, ādas infekcijas, jostas roze vai oportūnistiskas infekcijas, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda veida infekcija, kas nepāriet vai atkārtojas. Ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Usymro, kamēr infekcija nav izzudusi. Pastāstiet ārstam arī, ja Jums ir kādas vaļējas brūces vai čūlas, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un ādas lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā var būt nopietna ādas stāvokļa − eritrodermiskās psoriāzes vai eksfoliatīvā dermatīta simptomi. Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana;
- noguruma sajūta;
- reiboņa sajūta;
- galvassāpes;
- nieze;
- muguras, muskuļu vai locītavu sāpes;
- rīkles iekaisums;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- deguna blakusdobumu infekcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- nosprostots vai aizlikts deguns;
- asiņošana, zilumi, sacietējumi, pietūkums un nieze injekcijas vietā;
- nespēka sajūta;
- plakstiņa noslīdējums un nokareni muskuļi vienā sejas pusē ("sejas paralīze" jeb "Bella paralīze"), kas parasti ir īslaicīgi;
- psoriāzes izmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem, dzelteniem vai baltiem ādas pūslīšiem, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);

- pinnes.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)
- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt niezoša vai sāpīga (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt attīstās kā dabiskas izmaiņas psoriāzes simptomu veidā (eritrodermiskā psoriāze);
- sīko asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpes (vaskulīts).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi saules staru iedarbībai pakļautās ādas vietās, iespējams, vienlaicīgi ar locītavu sāpēm).

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

5. Kā uzglabāt Usymro

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Usymro pilnšļirces oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas, var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C ne ilgāk kā līdz 40 dienām. Ierakstiet datumu, kad pilnšļirce pirmo reizi tiek izņemta no ledusskapja, un izmešanas datumu paredzētajā vietā uz ārējā iepakojuma. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo derīguma termiņu, kas uzdrukāts uz iepakojuma. Ja šļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30 °C), to nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī. Izmetiet šļirci, ja tā nav izlietota 40 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā vai līdz sākotnējam derīguma termiņam, atkarībā no tā, kurš no šiem datumiem ir agrāks.
  Nesakratiet pilnšļirces. Ilgstoša intensīva kratīšana var sabojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles:
- pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu;
- ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā redzamas peldošas svešas daļiņas (skatīt 6. punktā "Usymro ārējais izskats un iepakojums");
- ja zināt vai domājat, ka zāles varētu būt pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, nejauši sasaldētas vai sakarsētas);
- ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Usymro ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles, kas paliek šļircē, jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Usymro satur
- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), saharoze un ūdens injekcijām.

Usymro ārējais izskats un iepakojums
Usymro ir dzidrs līdz viegli opalescējošs (ar pērļainu spīdumu), bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Šķīdums var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu olbaltumvielu daļiņu. Tas tiek piegādāts ārējā iepakojumā, kas satur 1 vienreizēju devu 1 ml stikla pilnšļircē. Katra pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

Šī instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

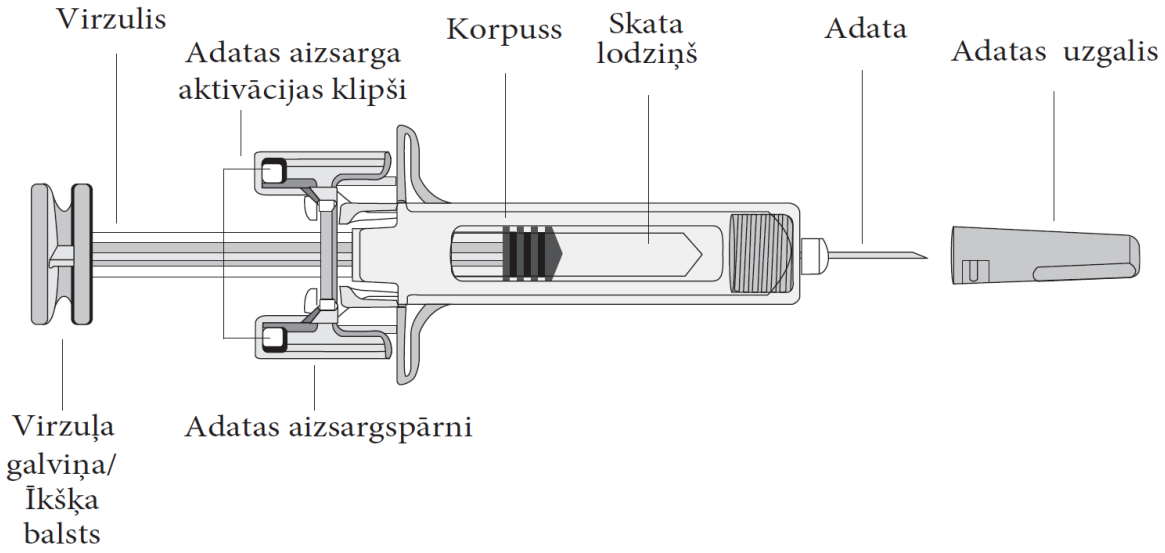
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

Norādījumi par ievadīšanu

Ārstēšanas sākumā Jūsu veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Tomēr Jūs un ārsts varat izlemt, ka Jūs pats sev varat injicēt Usymro. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Usymro. Vaicājiet ārstam, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

- Usymro nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem šķidrumiem injekcijām.
- Nesakratiet Usymro pilnšļirces. Tas ir tāpēc, ka spēcīga sakratīšana var sabojāt šīs zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir stipri sakratītas.

1. attēlā parādīts pilnšļirces izskats.



1. attēls

1. Pārbaudiet pilnšļirču skaitu un sagatavojiet materiālus

Pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Izņemiet pilnšļirci(-es) no ledusskapja. Atstājiet pilnšļirci apmēram pusstundu ārpus kastītes. Tas ļaus šķidrumam sasilt līdz patīkamai injicēšanas temperatūrai (istabas temperatūrai). Kamēr pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru, nenoņemiet šļirces adatas uzgali.
- Turiet pilnšļirci aiz šļirces korpusa ar uz augšu vērstu adatas uzgali.
- Neturiet aiz virzuļa galviņas, virzuļa, adatas aizsargspārniem vai adatas uzgaļa.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Nenoņemiet adatas uzgali no pilnšļirces, kamēr tas nav norādīts.

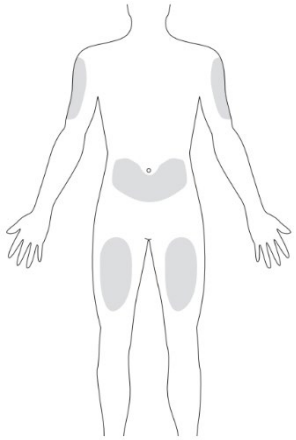
Pārbaudiet pilnšļirci(-es), lai pārliecinātos, ka:

- pilnšlirču skaits un stiprums ir pareizs,
  - ja Jūsu deva ir 45 mg, Jums nepieciešama viena 45 mg Usymro pilnšļirce,
  - Ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešamas divas 45 mg Usymro pilnšļirces, un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas injekcijas vietas šīm injekcijām (piemēram, viena injekcija labajā augšstilbā un otra injekcija kreisajā augšstilbā) un ievadiet injekcijas vienu pēc otras;
- tās ir pareizās zāles;
- to derīguma termiņš nav beidzies;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšļircē ir dzidrs līdz viegli opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens;
- šķīdums nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur svešas daļiņas;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.

Sameklējiet visu injekcijai nepieciešamo un novietojiet uz tīras virsmas. Tas ietver antiseptiskas salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asiem priekšmetiem paredzētu konteineru.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. attēlu)
- Usymro ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Labas injekcijas vietas ir augšstilba augšdaļa vai vēders vismaz 5 cm no nabas.
- Ja iespējams, neizmantojiet ādas zonas ar psoriāzes pazīmēm.
- Ja kāds palīdzēs Jums veikt injekciju, tad viņš/viņa kā injekcijas vietu var izvēlēties arī augšdelmus.



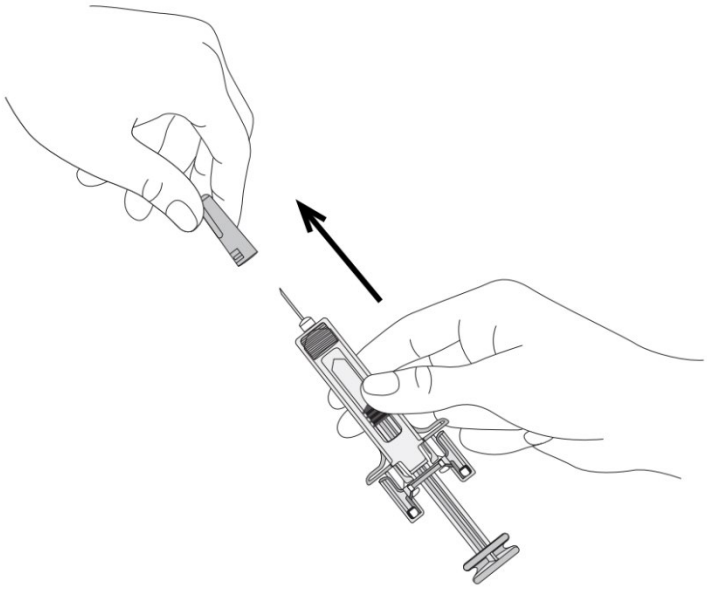
* Pelēkās zonas ir ieteicamās injekcijas vietas

2. attēls

Sagatavojiet injekcijas vietu
- Ļoti rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet ādu injekcijas vietā ar antiseptisku salveti.
- Pirms injekcijas veikšanas vairs nepieskarieties šai zonai.

3. Noņemiet adatas uzgali (skatīt 3. attēlu)

- Adatas uzgali nedrīkst noņemt, kamēr neesat gatavs injicēt devu.
- Paņemiet pilnšļirci, turiet šļirces korpusu ar vienu roku.
- Ar taisnu kustību noņemiet adatas uzgali un izmetiet to. Kamēr to darāt, nepieskarieties virzulim.

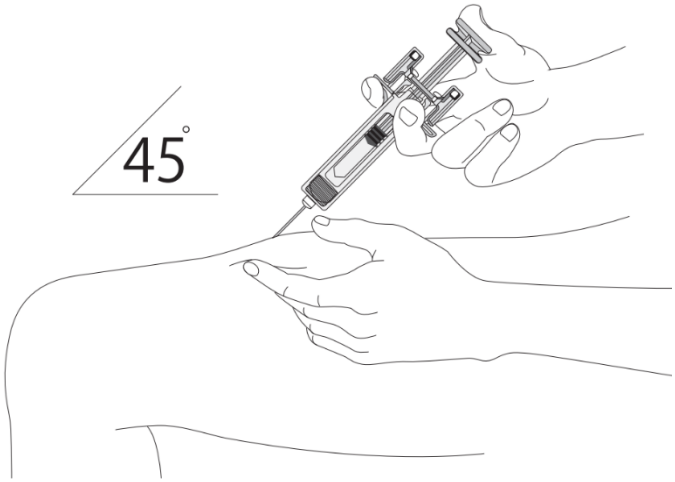


3. attēls

- Jūs varat pamanīt gaisa burbuli pilnšļircē vai šķidruma pilienu adatas galā. Tie abi ir normāli un nav jālikvidē.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai.
- Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nokritusi bez adatas uzgaļa. Ja tā notiek, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- Injicējiet devu tūlīt pēc adatas uzgaļa noņemšanas.

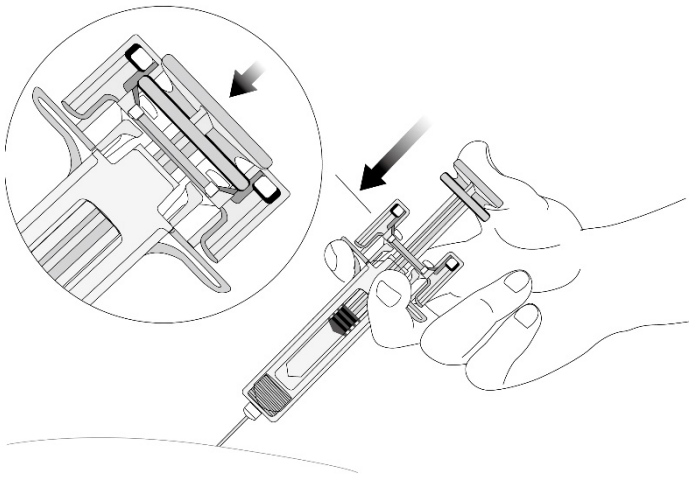
4. Injicējiet devu

- Turiet pilnšļirci ar vienu roku starp vidējo un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galviņas, bet ar otru roku viegli satveriet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Ar vienu un ātru kustību ieduriet līdz galam adatu ādā (skatīt 4. attēlu).



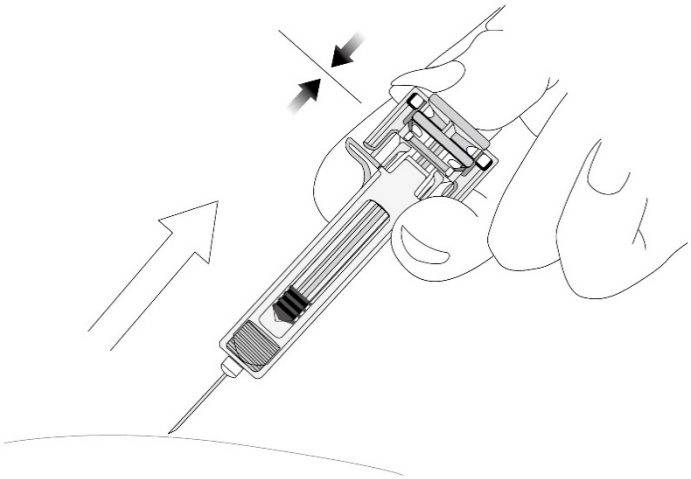
4. attēls

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



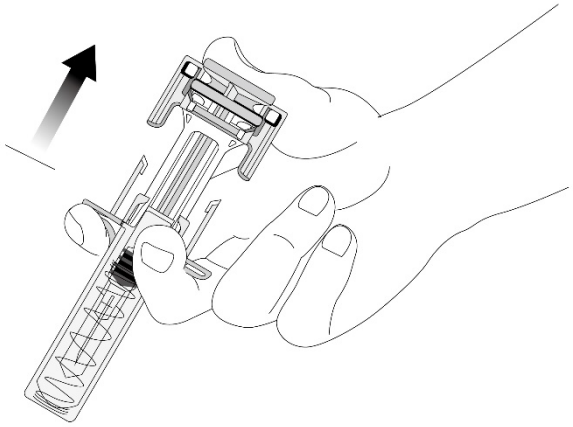
5. attēls

- Kad virzulis ir nospiests līdz galam, turpinot spiest uz virzuļa galviņas, izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 6. attēlu).



6. attēls

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



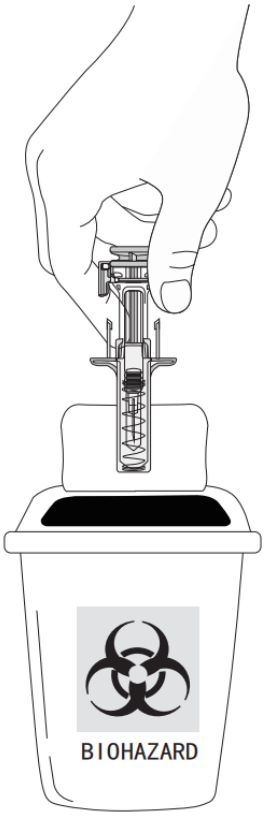
7. attēls

5. Pēc injicēšanas

- Pēc injekcijas dažas sekundes injekcijas vietai piespiediet antiseptisku salveti.
- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asiņu vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat piespiest vates tamponu vai marles salveti injekcijas vietai un turēt 10 sekundes.
- Neberzējiet ādu injekcijas vietā. Ja nepieciešams, varat nosegt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.

6. Atkritumu likvidēšana

- Izlietotās šļirces jāievieto necaurduramā tvertnē, piemēram, asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Nekad nelietojiet šļirci atkārtoti savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības labad. Izmetiet asu priekšmetu konteineru atbilstoši vietējām prasībām.



8. attēls

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Usymro 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ustekinumabum

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta personai, kura lieto šīs zāles. Ja esat vecāki vai aprūpētājs, kas Usymro ievadīs bērnam, lūdzu, rūpīgi izlasiet šo informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Usymro un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Usymro
Usymro satur aktīvo vielu ustekinumabu, monoklonālu antivielu. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas atpazīst un specifiski saistās ar noteiktām olbaltumvielām organismā.

Usymro pieder zāļu grupai, ko sauc par "imūnsupresantiem". Šīs zāles darbojas, vājinot daļu no imūnsistēmas.

Kādam nolūkam lieto Usymro
Usymro lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:
- perēkļveida psoriāze − pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma;
- psoriātiskais artrīts – pieaugušajiem;
- vidēji smaga vai smaga Krona slimība – pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma;
- vidēji smags vai smags čūlainais kolīts - pieaugušajiem.

Perēkļveida psoriāze
Perēkļveida psoriāze ir ādas stāvoklis, kas izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Usymro samazinās iekaisumu un citas slimības pazīmes.

Usymro lieto pieaugušajiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi, kuri nevar lietot ciklosporīnu, metotreksātu vai fototerapiju, vai ja šie ārstēšanas veidi neiedarbojās.

Usymro lieto bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi, kuri nepanes fototerapiju vai citu sistēmisku terapiju vai ja šī ārstēšana neiedarbojas.

Psoriātiskais artrīts
Psoriātiskais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir kopā ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks parakstītas citas zāles. Ja Jums uz šīm zālēm nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas, Jums var ievadīt Usymro, lai:
- mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas;
- palēninātu locītavu bojājumu attīstību.

Krona slimība
Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas vai būs šo zāļu nepanesamība, Jums var ievadīt Usymro, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts
Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nav pietiekami laba vai Jums ir nepanesība pret tām, Jums var tikt nozīmēts Usymro, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Usymro lietošanas

Nelietojiet Usymro šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret ustekinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva infekcija, kas pēc ārsta domām ir svarīga.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Usymro lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts pārbaudīs, kāda ir Jūsu veselība pirms ārstēšanas. Pārliecinieties, ka pirms ārstēšanas esat izstāstījis savam ārstam par jebkuru savu slimību**.** Pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis tuvumā kādam, kam varētu būt tuberkuloze. Pirms Usymro lietošanas ārsts Jūs izmeklēs un veiks tuberkulozes testu. Ja ārsts uzskata, ka Jums ir tuberkulozes risks, Jums var parakstīt zāles tās ārstēšanai.

Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām
Usymro var izraisīt nopietnas blakusparādības, ieskaitot alerģiskas reakcijas un infekcijas. Usymro lietošanas laikā Jums jāuzmanās attiecībā uz noteiktām slimības pazīmēm. Šo blakusparādību pilnu sarakstu skatīt 4. punktā "Nopietnas blakusparādības".

Pirms Usymro lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:
- Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret Usymro. Jautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts;
- Jums kādreiz ir bijis jebkāda veida vēzis, − tas ir tāpēc, ka tādi imūnsupresanti kā Usymro vājina imūnsistēmas daļu. Tas var paaugstināt vēža risku;
- Jums ir ārstēta psoriāze ar citām bioloģiskām zālēm (zālēm, kas iegūtas no bioloģiska avota un parasti ievadītas injekcijas veidā); vēža risks tad var būt augstāks;
- Jums ir vai nesen ir bijusi infekcija;
- Jums ir kādi jauni vai izmainīti bojājumi psoriāzes skartajās zonās vai uz normālas ādas;
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģiska reakcija pret lateksu vai Usymro injekciju – šo zāļu konteiners satur lateksa gumiju, kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas cilvēkiem, kuri ir jutīgi pret lateksu. Alerģiskas reakcijas pazīmes skatīt 4. punktā "Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām";
- Jums tiek veikta kāda cita psoriāzes un/vai psoriātiskā artrīta ārstēšana, piemēram, ar citu imūnsupresantu vai fototerapija (kad Jūsu ķermenis tiek ārstēts ar ultravioleto (UV) gaismu). Šīs ārstēšanas metodes arī var vājināt daļu no imūnsistēmas. Šo terapiju lietošana kopā ar Usymro nav pētīta. Tomēr ir iespējams, ka tas var palielināt slimību iespējamību, kas saistītas ar vājāku imūnsistēmu;

- Jums tiek vai kādreiz ir veiktas injekcijas alerģiju ārstēšanai; nav zināms, vai Usymro var tās ietekmēt;
- esat 65 gadus vecs vai vecāks, − Jums var būt lielāka infekciju iespējamība.

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

Dažiem pacientiem ārstēšanas ar ustekinumabu laikā ir radušās vilkēdei līdzīgas reakcijas, ieskaitot ādas vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi, dažreiz ar tumšāku apmali, ādas vietās, kas ir pakļautas saulei, vai vienlaicīgi ar locītavu sāpēm.

Sirdslēkme un insulti
Pētījumā ar pacientiem ar psoriāzi, kuri ārstēti ar ustekinumabu, novēroti sirdslēkmes un insulta gadījumi. Ārsts regulāri pārbaudīs sirds slimību un insulta riska faktorus, lai pārliecinātos, ka tie tiek pienācīgi ārstēti. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums attīstās sāpes krūškurvī, vājums vai patoloģiska sajūta vienā ķermeņa pusē, mīmikas muskuļu paralīze vai runas un redzes traucējumi.

Bērni un pusaudži
Usymro nav ieteicams lietot bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam, bērniem līdz 2 gadu vecumam ar Krona slimību, vai bērniem līdz 18 gadu vecumam ar psoriātisko artrītu vai čūlaino kolītu, tāpēc, ka tas nav pētīts šajās vecuma grupās.

Citas zāles, vakcīnas un Usymro
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja:
- lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot citas zāles;
- nesen esat vakcinējies vai gatavojaties vakcinēties. Usymro lietošanas laikā nedrīkst vakcinēties ar dažu veidu vakcīnām (dzīvām vakcīnām);
- grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro, pastāstiet bērna ārstam par ārstēšanu ar Usymro, pirms bērns saņem jebkādu vakcīnu, ieskaitot tādas dzīvās vakcīnas kā BCG vakcīnu (lieto tuberkulozes profilaksei). Ja grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro, pirmajos divpadsmit mēnešos pēc piedzimšanas bērnam dzīvās vakcīnas nav ieteicamas, ja vien bērna ārsts neiesaka citādi.

Grūtniecība un barošana ar krūti
- Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Jaundzimušajiem, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, augstāks iedzimtu anomāliju risks nav novērots. Tomēr pieredze par ustekinumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Tāpēc grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Usymro lietošanas.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un Usymro lietošanas laikā un vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas ar Usymro jālieto atbilstoša kontracepcija.
- Usymro var šķērsot vēl nedzimušā bērna placentu. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Usymro, Jūsu bērnam var būt augstāks inficēšanās risks.
- Pirms bērns saņem jebkādā veida vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem, ja grūtniecības laikā esat lietojusi Usymro. Tādas dzīvās vakcīnas kā BCG vakcīna (ko lieto tuberkulozes profilaksei) bērnam nav ieteicamas pirmajos divpadsmit mēnešos pēc piedzimšanas, ja vien bērna ārsts neiesaka citādi.
- Ustekinumabs ļoti nelielos daudzumos var nonākt mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jums vajadzētu barot bērnu ar krūti, vai lietot Usymro – nedrīkst abus darīt vienlaikus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Usymro neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Usymro satur polisorbātu 80
Šīs zāles satur 0,10 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 90 mg/ml pilnšļircē, kas atbilst 0,10 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda zināma alerģija.

3. Kā lietot Usymro

Usymro ir paredzēts lietošanai ārsta vadībā un uzraudzībā, kuram ir pieredze tādu slimību ārstēšanā, kurām ir paredzēts lietot Usymro.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam. Konsultējieties ar ārstu par to, kad Jums tiks veiktas injekcijas un kad jānāk kontroles vizītēs.

Cik daudz Usymro tiek ievadīts
Ārsts izlems, cik daudz Usymro Jums jāsaņem un cik ilgi.

Pieaugušie no 18 gadu vecuma
Psoriāze vai psoriātiskais artrīts
- Ieteicamā sākuma deva ir 45 mg Usymro. Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz 100 kilogramus (kg), 45 mg vietā var sākt lietot 90 mg devu.
- Pēc sākuma devas nākamā deva Jums tiks ievadīta pēc 4 nedēļām un tad ik pēc 12 nedēļām. Nākamās devas parasti ir tādas pašas kā sākuma deva.

Krona slimība vai čūlainais kolīts
- Ārstēšanas laikā pirmo Usymro devu apmēram 6 mg/kg ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usymro devu Jūs saņemsiet pēc 8 nedēļām, pēc tam ik pēc 12 nedēļām, veicot injekciju zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas ik pēc 8 nedēļām var ievadīt 90 mg Usymro. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma
Psoriāze
- Ārsts noteiks Jums pareizo devu, ieskaitot injicējamo Usymro daudzumu (tilpumu), lai ievadītu nepieciešamo devu. Pareizā deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Bērniem, kuriem jāsaņem mazāk nekā pilna 45 mg deva, ir pieejams 45 mg flakons.
- Ja Jūs sverat mazāk nekā 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Usymro uz kg ķermeņa masas.
- Ja Jūs sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Usymro.
- Ja Jūs sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Usymro.
- Pēc sākuma devas nākamā deva Jums tiks ievadīta pēc 4 nedēļām, tad ik pēc 12 nedēļām.

Bērni ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg
Krona slimība
- Ārstēšanas laikā ārsts ieteicamo intravenozai infūzijai nepieciešamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL). Ārsts šo devu ievadīs, to pilinot rokas vēnā (intravenozas infūzijas veidā). Pēc sākumdevas ievadīšanas ārsts nākamo devu noteiks, pamatojoties uz Jūsu ĶVL. Šo Usymro devu Jūs zemādas (subkutānas) injekcijas veidā saņemsiet pēc 8 nedēļām un pēc tam – ik pēc 12 nedēļām.
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas Usymro devas var tikt ievadītas ik pēc 8 vai ik pēc 4 nedēļām. Par to, kad Jums jāsaņem nākamā deva, lems Jūsu ārsts.

Bērni ar ķermeņa masu vismaz 40 kg
Krona slimība
- Ārstēšanas laikā pirmo Usymro devu apmēram 6 mg/kg ievadīs ārsts, pilinot rokas vēnā (intravenoza infūzija). Pēc sākuma devas nākamo 90 mg Usymro devu Jūs saņemsiet pēc

8 nedēļām, pēc tam ik pēc 12 nedēļām, veicot injekciju zem ādas (subkutāni).
- Dažiem pacientiem pēc pirmās zemādas injekcijas ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 4 nedēļam var ievadīt 90 mg Usymro. Ārsts izlems, kad Jums jāsaņem nākamā deva.

Kā ievada Usymro
- Usymro ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Ārstēšanas sākumā Usymro Jums var injicēt medicīniskais personāls vai medicīnas māsas.
- Tomēr Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka Usymro injicēsiet sev pats. Šajā gadījumā Jūs apmācīs, kā sev injicēt Usymro.
- Informāciju par Usymro injicēšanu skatīt šīs instrukcijas beigās "Norādījumi par ievadīšanu".

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

Ja esat lietojis Usymro vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis vai saņēmis pārāk daudz Usymro, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu kastīti, pat ja tā ir tukša.

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

Ja pārtraucat lietot Usymro
Usymro lietošanu pārtraukt nav bīstami. Tomēr, ja Jūs to pārtraucat, 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 būt nopietnas blakusparādības, kurām var būt nepieciešama steidzama ārstēšana.

Alerģiskas reakcijas – tām var būt nepieciešama steidzama ārstēšana. Ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm, pastāstiet to ārstam vai nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību.
- Nopietnas alerģiskas reakcijas ("anafilakse") Usymro lietotājiem ir reti sastopamas (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Pazīmes ietver:
  - apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu,
  - zemu asinsspiedienu, kas var izraisīt reiboni vai vieglu reibumu,
  - sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkumu.
- Bieži sastopamas alerģiskas reakcijas pazīmes ietver izsitumus uz ādas un nātreni (tās var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

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

Ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija, ārsts var nolemt, ka Usymro nedrīkstat lietot atkārtoti.

Infekcijas – tās var būt steidzami jāārstē. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm:
- deguna vai rīkles infekcijas un saaukstēšanās ir bieži sastopamas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- krūškurvja infekcijas ir retāk sastopamas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);

- zemādas audu iekaisums (“celulīts”) ir retāk sastopams (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- jostas roze (sāpīgi izsitumi ar pūslīšiem) ir retāk sastopama (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Usymro var vājināt Jūsu organisma spējas cīnīties ar infekcijām. Dažas infekcijas var kļūt nopietnas, un tās var ietvert infekcijas, ko izraisa vīrusi, sēnītes, baktērijas (ieskaitot tuberkulozi) vai parazīti, ieskaitot infekcijas, kas galvenokārt rodas cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (oportūnistiskās infekcijas). Pacientiem, kuri ārstējas ar ustekinumabu, ziņots par oportūnistiskām galvas smadzeņu infekcijām (encefalītu, meningītu), plaušu un acu infekcijām.

Usymro lietošanas laikā Jums jāuzmanās, ja pamanāt infekcijas pazīmes. Tās ietver:
- drudzi, gripai līdzīgus simptomus, nakts svīšanu, ķermeņa masas samazināšanos;
- noguruma vai elpas trūkuma sajūtu; nepārejošu klepu;
- siltu, sarkanu un sāpīgu ādu vai sāpīgus izsitumus uz ādas ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūtu urinēšanas laikā;
- caureju;
- redzes traucējumus vai redzes zudumu;
- galvassāpes, kakla stīvumu, jutību pret gaismu, sliktu dūšu vai apjukumu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm infekcijas pazīmēm. Tās var būt pazīmes tādām infekcijām kā krūškurvja infekcijas, ādas infekcijas, jostas roze vai oportūnistiskas infekcijas, kurām var būt nopietnas komplikācijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda veida infekcija, kas nepāriet vai atkārtojas. Ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Usymro, kamēr infekcija nav izzudusi. Pastāstiet ārstam arī, ja Jums ir kādas vaļējas brūces vai čūlas, jo ir iespējama to infekcija.

Ādas lobīšanās – ādas apsārtuma pastiprināšanās un ādas lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā var būt nopietna ādas stāvokļa − eritrodermiskās psoriāzes vai eksfoliatīvā dermatīta simptomi. Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana;
- noguruma sajūta;
- reiboņa sajūta;
- galvassāpes;
- nieze;
- muguras, muskuļu vai locītavu sāpes;
- rīkles iekaisums;
- apsārtums un sāpes injekcijas vietā;
- deguna blakusdobumu infekcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- zobu infekcijas;
- maksts sēnīšu infekcija;
- depresija;
- nosprostots vai aizlikts deguns;
- asiņošana, zilumi, sacietējumi, pietūkums un nieze injekcijas vietā;
- nespēka sajūta;
- plakstiņa noslīdējums un nokareni muskuļi vienā sejas pusē (“sejas paralīze” jeb “Bella paralīze”), kas parasti ir īslaicīgi;
- psoriāzes izmaiņas ar apsārtumu un jauniem sīkiem, dzelteniem vai baltiem ādas pūslīšiem, dažkārt kopā ar drudzi (pustuloza psoriāze);
- ādas lobīšanās (ādas eksfoliācija);

- pinnes.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)
- ādas apsārtums un lēverveida lobīšanās lielā ķermeņa virsmas laukumā, kas var būt niezoša vai sāpīga (eksfoliatīvais dermatīts). Līdzīgi simptomi dažkārt attīstās kā dabiskas izmaiņas psoriāzes simptomu veidā (eritrodermiskā psoriāze);
- sīko asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas ar sīkiem sarkaniem vai purpurkrāsas pacēlumiem, drudzi vai locītavu sāpes (vaskulīts).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani, piepacelti, zvīņaini izsitumi saules staru iedarbībai pakļautās ādas vietās, iespējams, vienlaicīgi ar locītavu sāpēm).

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

5. Kā uzglabāt Usymro

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, atsevišķas Usymro pilnšļirces oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas, var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C ne ilgāk kā līdz 40 dienām. Ierakstiet datumu, kad pilnšļirce pirmo reizi tiek izņemta no ledusskapja, un izmešanas datumu paredzētajā vietā uz ārējā iepakojuma. Izmešanas datums nedrīkst pārsniegt sākotnējo derīguma termiņu, kas uzdrukāts uz kastītes. Ja šļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 30 °C), to nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī. Izmetiet šļirci, ja tā nav izlietota 40 dienu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā vai līdz sākotnējam derīguma termiņam, atkarībā no tā, kurš no šiem datumiem ir agrāks.
- Nesakratiet pilnšļirces. Ilgstoša intensīva kratīšana var sabojāt šīs zāles.

Nelietojiet šīs zāles:
- pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu;
- ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā redzamas peldošas svešas daļiņas (skatīt 6. punktā "Usymro ārējais izskats un iepakojums");
- ja zināt vai domājat, ka zāles varētu būt pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, nejauši sasaldētas vai sakarsētas);
- ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Usymro ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles, kas paliek šļircē, jāizmet. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Usymro satur
- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katra pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba 1 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), saharoze un ūdens injekcijām.

Usymro ārējais izskats un iepakojums
Usymro ir dzidrs līdz viegli opalescējošs (ar pērļainu spīdumu), bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Šķīdums var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu olbaltumvielu daļiņu. Tas tiek piegādāts ārējā iepakojumā, kas satur 1 vienreizēju devu 1 ml stikla pilnšļircē. Katra pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba 1 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

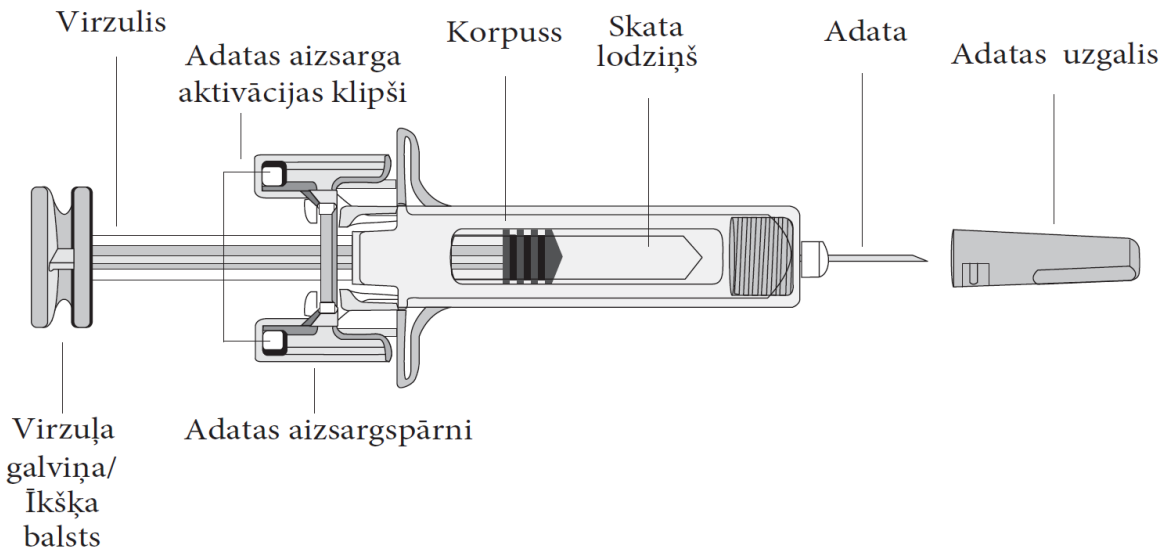
Šī instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Norādījumi par ievadīšanu

Ārstēšanas sākumā Jūsu veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Tomēr Jūs un ārsts varat izlemt, ka Jūs pats sev varat injicēt Usymro. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Usymro. Vaicājiet ārstam, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.
- Usymro nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem šķidrumiem injekcijām.
- Nesakratiet Usymro pilnšļirces. Tas ir tāpēc, ka spēcīga sakratīšana var sabojāt šīs zāles. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir stipri sakratītas.

1. attēlā parādīts pilnšļirces izskats.



1. attēls

1. Pārbaudiet pilnšļirču skaitu un sagatavojiet materiālus

Pilnšļirces sagatavošana lietošanai
- Izņemiet pilnšļirci(-es) no ledusskapja. Atstājiet pilnšļirci apmēram pusstundu ārpus kastītes. Tas ļaus šķidrumam sasilt līdz patīkamai injicēšanas temperatūrai (istabas temperatūrai). Kamēr pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru, nenoņemiet šļirces adatas uzgali.
- Turiet pilnšļirci aiz šļirces korpusa ar uz augšu vērstu adatas uzgali.
- Neturiet aiz virzuļa galviņas, virzuļa, adatas aizsargspārniem vai adatas uzgaļa.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Nenoņemiet adatas uzgali no pilnšļirces, kamēr tas nav norādīts.

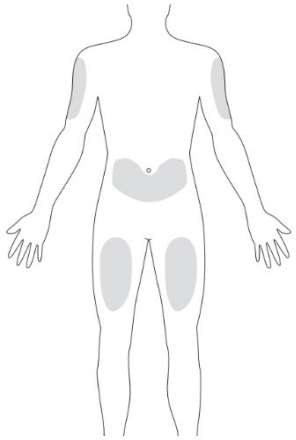
Pārbaudiet pilnšļirci(-es), lai pārliecinātos, ka:
- pilnšlirču skaits un stiprums ir pareizs,
  - Ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešama viena 90 mg Usymro pilnšļirce;

- tās ir pareizās zāles;
- to derīguma termiņš nav beidzies;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšļircē ir dzidrs līdz viegli opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens;
- šķīdums nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur svešas daļiņas;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.

Sameklējiet visu injekcijai nepieciešamo un novietojiet uz tīras virsmas. Tas ietver antiseptiskas salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asiem priekšmetiem paredzētu konteineru.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. attēlu)
- Usymro ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Labas injekcijas vietas ir augšstilba augšdaļa vai vēders vismaz 5 cm no nabas.
- Ja iespējams, neizmantojiet ādas zonas ar psoriāzes pazīmēm.
- Ja kāds palīdzēs Jums veikt injekciju, tad viņš/viņa kā injekcijas vietu var izvēlēties arī augšdelmus.

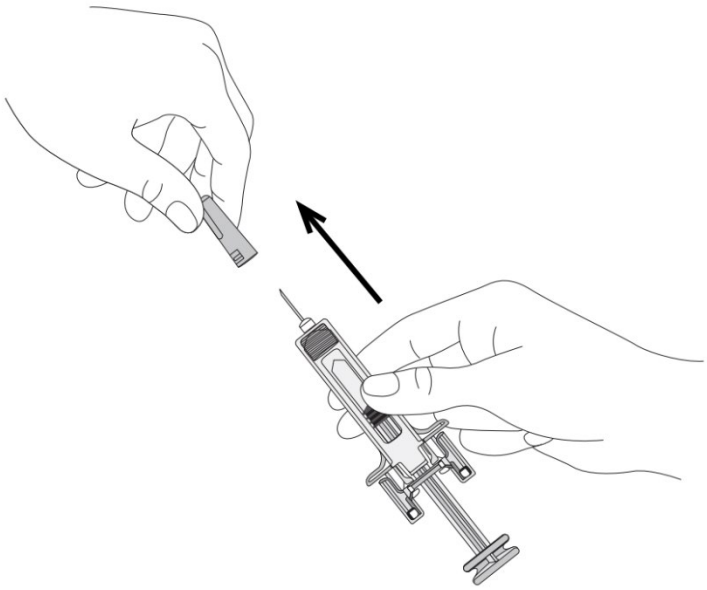


* Pelēkās zonas ir ieteicamās injekcijas vietas
2. attēls

Sagatavojiet injekcijas vietu
- Ļoti rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet ādu injekcijas vietā ar antiseptisku salveti.
- Pirms injekcijas veikšanas vairs nepieskarieties šai zonai.

3. Noņemiet adatas uzgali (skatīt 3. attēlu)

- Adatas uzgali nedrīkst noņemt, kamēr neesat gatavs injicēt devu.
- Paņemiet pilnšļirci, turiet šļirces korpusu ar vienu roku.
- Ar taisnu kustību noņemiet adatas uzgali un izmetiet to. Kamēr to darāt, nepieskarieties virzulim.

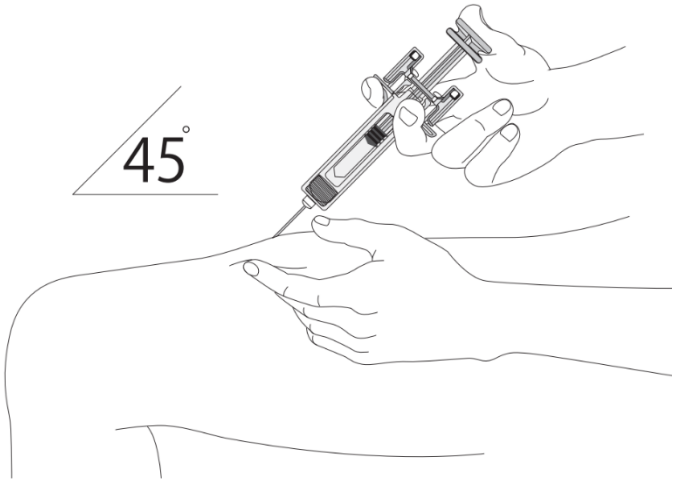


3. attēls

- Jūs varat pamanīt gaisa burbuli pilnšļircē vai šķidruma pilienu adatas galā. Tie abi ir normāli un nav jālikvidē.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai.
- Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nokritusi bez adatas uzgaļa. Ja tā notiek, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- Injicējiet devu tūlīt pēc adatas uzgaļa noņemšanas.

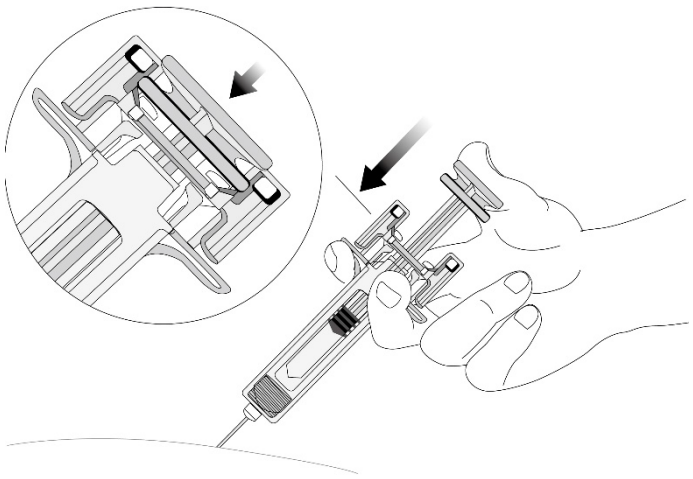
4. Injicējiet devu

- Turiet pilnšļirci ar vienu roku starp vidējo un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galviņas, bet ar otru roku viegli satveriet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Ar vienu un ātru kustību ieduriet līdz galam adatu ādā (skatīt 4. attēlu).



4. attēls

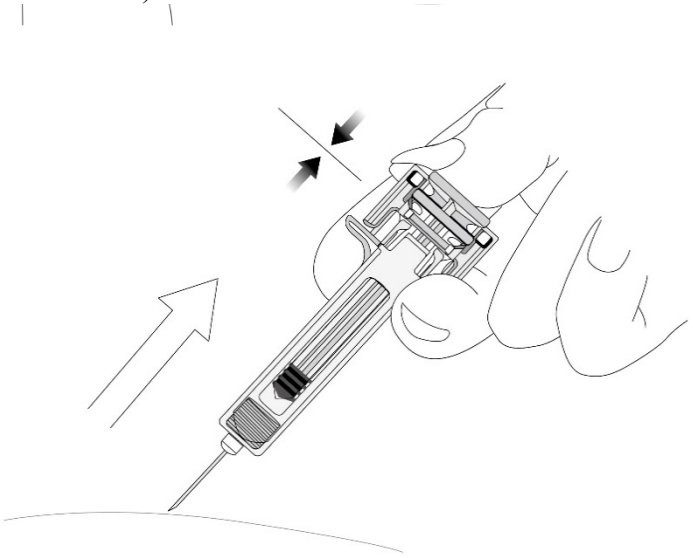
- Spiežot virzuli, līdz tā galviņa pilnīgi atrodas starp adatas aizsargspārniem, injicējiet visu zāļu devu (skatīt 5. attēlu).



5. attēls

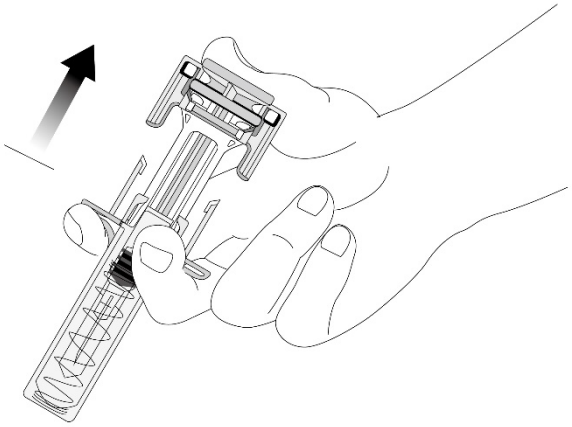
- Kad virzulis ir nospiests līdz galam, turpinot spiest uz virzuļa galviņas, izvelciet adatu un

atlaidiet ādu (skatīt 6. attēlu).



6. attēls

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



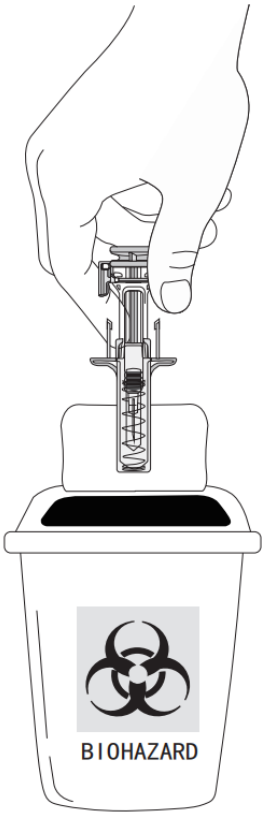
7. attēls

5. Pēc injicēšanas

- Pēc injekcijas dažas sekundes injekcijas vietai piespiediet antiseptisku salveti.
- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asiņu vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat piespiest vates tamponu vai marles salveti injekcijas vietai un turēt 10 sekundes.
- Neberzējiet ādu injekcijas vietā. Ja nepieciešams, varat nosegt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.

6. Atkritumu likvidēšana

- Izlietotās šļirces jāievieto necaurduramā tvertnē, piemēram, asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Nekad nelietojiet šļirci atkārtoti savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības labad. Izmetiet asu priekšmetu konteineru atbilstoši vietējām prasībām.



8. attēls