

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesintek 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši iedzeltens, un tā pH 5,7 līdz 6,3. Šķīduma osmolalitāte ir no 266 līdz 326 mOsmol/Kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krona slimība

Yesintek indicēta vidēji līdz izteikti aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neatbilstoša vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālu ārstēšanu vai TNFα (audzēja nekrozes faktora alfa) antagonista terapiju, vai gadījumos, kad tāda terapija bijusi nepanesama vai ir medicīniski kontrindicēta.

4.2. Devas un lietošanas veids

Yesintek koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst lietot tikai Krona slimības diagnozes noteikšanā un terapijā pieredzējušu ārstu vadībā un uzraudzībā.

Yesintek koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai paredzēts tikai intravenozas indukcijas devai.

Devas

Krona slimība

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

1. tabula. Sākotnējā intravenozā Yesintek deva

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

^aAptuveni 6 mg/kg

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

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav nepieciešama devu pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Yesintek 130 mg paredzēta tikai intravenozai ievadīšanai. Tā jāievada vismaz vienu stundu ilgas infūzijas veidā. Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku vai reaktivizēt latentas infekcijas.

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

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

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

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

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

Ļaundabīgi audzēji

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

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

Visi pacienti, īpaši tie, kuri ir vecāki par 60 gadiem, pacienti, kuriem anamnēzē ir ilgstoša terapija ar imūnsupresantiem vai kuriem anamnēzē ir terapija ar PUVA, jākontrolē attiecībā uz nemelanomas ādas vēzi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskās reakcijas

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Respiratorās reakcijas

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

Kardiovaskulāri notikumi

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

Vakcinācija

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

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

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

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

Vienlaicīga imūnsupresīva terapija

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

Imūnterapija

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

Smagas ādas reakcijas

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

Vilkēdei līdzīgas patoloģijas

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Polisorbāta 80 (E 433) saturs

Šīs zāles satur 10,4 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 130 mg/26 ml flakonā, kas atbilst 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/dienā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas, tāpēc pacientam/aprūpētājam ir jānorāda par nepieciešamību informēt ārstu, ja pacientam ir diagnosticētas alerģijas.

Nātrija daudzums

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaikus ar ustekinumabu nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

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

līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdāinim ir nepārprotams klīniskais ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

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

In vitro pētījuma rezultāti neliecina par devas pielāgošanas nepieciešamību pacientiem, kuri vienlaikus saņem CYP450 substrātus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

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

Ustekinumabs šķērso placentu un ir noteikts tādu zīdaiņu serumā, kuru mātes grūtniecības laikā ir ārstētas ar ustekinumabu. Šī novērojuma klīniskā ietekme nav zināma, tomēr zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, pēc piedzimšanas var būt lielāks infekcijas risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti ustekinumaba iedarbībai, dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīna) ievadīšana nav ieteicama 12 mēnešus pēc piedzimšanas vai tik ilgi, kamēr ustekinumaba līmenis zīdaiņa serumā nav kļuvis nenosakāms (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja konkrētajam zīdāinim ir nepārprotams klīniskais ieguvums un viņa serumā nav nosakāms ustekinumaba līmenis, var apsvērt agrāku dzīvās vakcīnas ievadīšanu.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk aprakstītie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem četrpadsmit (14) 2. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6709 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 825 pacienti, kuriem bija čūlainais kolīts). Tas ietver ustekinumaba iedarbību klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos vismaz 6 mēnešus vai 1 gadu (attiecīgi 4577 un 3253 pacienti ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu) un iedarbību vismaz četrus vai piecus gadus (attiecīgi 1482 un 838 pacienti ar psoriāzi).

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

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija pēc MedDRA	Biežums: blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži: augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, sinusīts Retāk: celulīts, zobu infekcijas, jostas roze, dziļo elpceļu infekcijas, vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, vulvovaginālas sēnīšu infekcijas
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas (arī izsitumi, nātrene) Reti: nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilakse, angioedēma)
Psihiskie traucējumi	Retāk: depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes Retāk: sejas paralīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: sāpes mutes dobumā un rīklē Retāk: aizlikts deguns Reti: alerģisks alveolīts, eozinofiliska pneimonija Ļoti reti: organizējoša pneimonija*

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze Retāk: pustuloza psoriāze, ādas eksfoliācija, akne Reti: eksfoliatīvais dermatīts, hipersensitīvs vaskulīts Ļoti reti: bullozais pemfigoīds, ādas sarkanā vilkēde
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: muguras sāpes, mialģija, artralģija Ļoti reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: nespēks, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Retāk: reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana un hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kas atbilst 11 581 pacientgadu ilgai zāļu iedarbībai 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju un nopietnu infekciju rādītājs bija attiecīgi 0,91 un 0,02 gadījums novērošanas pacientgadā (199 nopietnas infekcijas 11 581 novērošanas pacientgadā) un ziņots par nopietnām infekcijām, tostarp pneimoniju, anālo abscesu, celulītu, divertikulītu, gastroenterītu un vīrusu infekcijām.

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

Ļaundabīgi audzēji

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kas atbilst 11 561 pacientgada ilgai zāļu iedarbībai 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Par ļaundabīgiem audzējiem (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 11 561 pacientgadu ilgas novērošanas laikā tika ziņots 62 pacientiem (pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, biežums bija 0,54 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Ļaundabīgo audzēju biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīgs biežumam, kas paredzams vispārējā populācijā (standartizētā incidences attiecība bija 0,93 [95% ticamības intervāls 0,71–1,20], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, kolorektālais vēzis, melanoma un krūts vēzis. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža biežums bija 0,49

gadījumi 100 pacientgādus ilgas novērošanas laikā (56 pacientiem 11 545 pacientgādus ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama vispārējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības un infūzijas izraisītas reakcijas

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

Pediatriskā populācija

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Yesintek ir bioekvivalentas zāles. Detalizētāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>

Darbības mehānisms

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

Ustekinumabs, saistoties ar IL-12 un IL-23 kopējo p40 apakšvienību, var klīniski ietekmēt psoriāzi,

psoriātisko artrītu, Krona slimību, pārtraucot Th1 un Th17 citokīnu ceļus, kas ir minēto slimību patogēnēzes galvenie faktori.

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

Imunizācija

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

Klīniskā efektivitāte

Krona slimība

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

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

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

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

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

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

	UNITI-1*	UNITI-2**
--	----------	-----------

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

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

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

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija

** Neveiksmīga tradicionālā terapija

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nomināli ticams (p < 0,05)

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

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

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

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

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

Endoskopija

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

Fistulas atbildes reakcija

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

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

Imūngenitāte

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

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Izkliede

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

Biotransformācija

Precīzs ustekinumaba metabolisma ceļš nav zināms.

Eliminācija

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

Devas linearitāte

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

Īpašas pacientu grupas

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

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

CYP450 enzīmu regulēšana

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību un reproduktivitāti, ietverot arī drošuma farmakoloģijas novērtējumu, neliecina par īpašu risku (piemēram, orgānu toksicitāti) cilvēkam. Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar *cynomolgus* mērķķīmēm netika novērota ne nevēlama ietekme uz tēviņu auglības rādītājiem, ne

iedzimti defekti vai toksiska ietekme uz attīstību. Izmantojot pielīdzināmu antivielu pret IL-12/23, pelēm netika novērota nevēlama ietekme uz mātīšu auglības rādītājiem.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

EDTA dinātrijs sāls dihidrāts (E385)
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
L-metionīns
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.
Nesasaldēt.

Pierādīts, ka lietošanai sagatavotas zāles ir ķīmiski un fizikāli stabilas 12 stundas 25°C temperatūrā. Tās pēc sagatavošanas lietošanai nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī.

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Informāciju par uzglabāšanas apstākļiem pēc atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumu Yesintek flakonā nedrīkst sakratīt. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav

daļiņu un vai tas nav mainījies krāsu. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši iedzeltens. Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījies krāsu vai kļuvis duļķains, vai arī ja tajā ir svešas daļiņas.

Atšķaidīšana

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

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Yesitnek flakonu skaitu atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu). Katrā 26 ml Yesitnek flakonā ir 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Yesitnek flakonus.
2. No 250 ml infūziju maisa paņemiet un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas atbilst pievienojamam Yesitnek tilpumam. (uz katru nepieciešamo Yesitnek flakonu izlejiet 26 ml nātrija hlorīda: uz 2 flakoniem — izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem — izlejiet 78 ml, 4 flakoniem — 104 ml).
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Yesitnek un pievienojiet to 250 ml infūziju maisa saturam. Galīgajam tilpumam infūziju maisā jābūt 250 ml. Uzmanīgi sajauciet.
4. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet pēc atšķaidīšanas iegūto šķīdumu. Ja redzamas opalescējošas daļiņas, šķīdums ir mainījies krāsu vai tajā ir svešas daļiņas, nelietojiet to.
5. Atšķaidītais šķīdums jāievada vismaz vienas stundas garumā. Pēc koncentrāta atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz ne vēlāk kā pēc astoņām stundām.
6. Izmantojiet tikai infūziju komplektu ar infūziju sistēmā integrētu sterilu apirogēnu filtru, kam ir zema spēja saistīt proteīnus (poru izmērs 0,2 mikrometri).
7. Flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotās zāles jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
D13 R20R
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1892/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām
Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.
Yesintek 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām
Katrs flakons (0,5 ml) satur 45 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Katra pilnšļirce (0,5 ml) satur 45 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

Yesintek 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Katra pilnšļirce (1 ml) satur 90 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*).

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām
Šķīdums injekcijām.

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Šķīdums injekcijām.

Yesintek 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši iedzeltens, un tā pH 5,7 līdz 6,3. Šķīduma osmolalitāte ir no 266 līdz 326 mOsmol/Kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēkļveida psoriāze

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

Perēkļveida psoriāze bērniem

Yesintek lietošana indicēta vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem cita veida sistēmiska terapija vai fototerapija

nav bijusi pietiekami efektīva vai ir tās nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts (PsA)

Yesintek monoterapijas veidā vai kombinācijā ar MTX ir indicēta aktīva psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz agrāku ārstēšanu ar nebioloģiskajiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem jeb DMARD (*non- biological disease-modifying anti-rheumatic drug*) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Perēkļveida psoriāze

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

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

Pacienti ar ķermeņa masu > 100 kg

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

Psoriātisks artrīts (PsA)

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

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

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav nepieciešama devu pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Yesintek šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devu sniegt nevar.

Pediātriskā populācija

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

Perēkļveida psoriāze bērniem (6 gadus veciem un vecākiem)

Ieteicamā Yesintek deva aprēķināta, ņemot vērā ķermeņa masu, un parādīta tālāk (1. un 2. tabula). Yesintek jāievada 0. un 4. nedēļā, pēc tam reizi 12 nedēļās.

1. tabula. Ieteicamā Yesintek deva psoriāzes ārstēšanai bērniem

Ķermeņa masa devas ievadīšanas brīdī	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, izmanto šādu formulu: ķermeņa masa (kg) x 0,0083 (ml/kg) vai skatīt 2. tabulu. Aprēķinātais tilpums jānoapaļo līdz tuvākajam 0,01 ml un jāievada ar 1 ml graduētu šļirci. Pediatriem pacientiem, kuriem jāsaņem mazāk nekā pilna 45 mg deva, pieejams flakons ar 45 mg devu.

2. tabula. Yesintek injekciju tilpumi pediatriem psoriāzes slimniekiem ar ķermeņa masu < 60 kg

Ķermeņa masa devas ievadīšanas brīdī (kg)	Devu (mg)	Injekcijas tilpums (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45

55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Krona slimība

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

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

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

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

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

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

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

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

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav nepieciešama devu pielāgošana. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

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

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

sniegti lietošanas instrukcijā.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

Ustekinumabs var paaugstināt infekciju risku vai reaktivizēt latentas infekcijas.

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

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

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

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

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

Ļaundabīgi audzēji

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

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

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

Sistēmiskās un respiratorās paaugstinātas jutības reakcijas

Sistēmiskās reakcijas

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

Respiratorās reakcijas

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

Kardiovaskulāri notikumi

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

Vakcinācija

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

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

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

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

Vienlaicīga imūnsupresīva terapija

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

Krona slimības un čūlainā kolīta pētījumos vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana neietekmēja ustekinumaba drošumu vai efektivitāti. Piesardzība jāievēro, apsverot citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu vienlaikus ar Yesintek vai pārejot no terapijas ar citiem imūnsupresīviem bioloģiskiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnterapija

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

Smagas ādas reakcijas

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

Vilkēdei līdzīgas patoloģijas

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Polisorbāta 80 (E 433) saturs

45 mg pilnšļircē un flakonā

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 45 mg/0,5 ml pilnšļircē/flakonā, kas atbilst 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dienā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas, tāpēc pacientam/aprūpētājam ir jānorāda, ka jāinformē ārsts, ja pacientam vai pacienta bērnam ir diagnosticētas alerģijas.

90 mg pilnšļircē

Šīs zāles satur 0,04 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 90 mg/ml pilnšļircē, kas atbilst 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dienā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas, tāpēc pacientam/aprūpētājam ir jānorāda, ka jāinformē ārsts, ja pacientam vai pacienta bērnam ir diagnosticētas alerģijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaikus ar ustekinumabu nedrīkst lietot dzīvas vakcīnas.

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

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

bioloģisko zāļu (t.i., anti-TNF α līdzekļu un/vai vedolizumaba) lietošana pacientiem ar čūlaino kolītu neietekmēja ustekinumaba farmakokinētiku.

In vitro pētījuma rezultāti neliecina par devas pielāgošanas nepieciešamību pacientiem, kuri vienlaikus saņem CYP450 substrātus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

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

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk aprakstītie dati par drošumu atspoguļo ustekinumaba iedarbību pieaugušajiem četrpadsmit (14)

2. un 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 6709 pacienti (4135 pacienti, kuriem bija psoriāze un/vai psoriātisks artrīts, 1749 pacienti, kuriem bija Krona slimība, un 825 pacientiem, kuriem bija čūlainais kolīts). Tas ietver ustekinumaba iedarbību klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos vismaz 6 mēnešus vai 1 gadu (attiecīgi 4577 un 3253 pacienti ar psoriāzi, psoriātisku artrītu, Krona slimību vai čūlaino kolītu) un iedarbību vismaz četrus vai piecus gadus (attiecīgi 1482 un 838 pacienti ar psoriāzi).

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

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

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

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: muguras sāpes, mialģija, artralģija Ļoti reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: nespēks, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā Retāk: reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana un hematoma, sacietējums, tūska un nieze), astēnija

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kas atbilst 11 581 pacientgadu ilgai zāļu iedarbībai 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Ar ustekinumabu ārstētajiem pacientiem infekciju un nopietnu infekciju rādītājs bija attiecīgi 0,91 un 0,02 gadījums novērošanas pacientgadā (199 nopietnas infekcijas 11 581 novērošanas pacientgadā un ziņots par nopietnām infekcijām, tostarp pneimoniju, anālo abscesu, celulītu, divertikulītu, gastroenterītu un vīrusu infekcijām).

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

Ļaundabīgi audzēji

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

Psoriāzes, psoriātiskā artrīta, Krona slimības un čūlainā kolīta klīnisko pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kas atbilst 11 561 pacientgada ilgai zāļu iedarbībai 6709 pacientiem, novērošanas ilguma mediāna bija 1,0 gads (1,1 gads psoriātiskas slimības pētījumos, 0,6 gadi Krona slimības pētījumos un 1,0 gads čūlainā kolīta pētījumos). Par ļaundabīgiem audzējiem (izņemot nemelanomas ādas vēzi) 11 561 pacientgadu ilgas novērošanas laikā tika ziņots 62 pacientiem (pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, biežums bija 0,54 gadījumi 100 novērošanas pacientgados). Ļaundabīgo audzēju biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, bija līdzīgs biežumam, kas paredzams vispārējā populācijā (standartizētā incidences attiecība bija 0,93 [95% ticamības intervāls 0,71–1,20], koriģējot pēc vecuma, dzimuma un rases). Visbiežāk novērotie ļaundabīgie audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzi) bija prostatas vēzis, kolorektālais vēzis, melanoma un krūts vēzis. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ustekinumabu, nemelanomas ādas vēža biežums bija 0,49 gadījumi 100 pacientgadu ilgas novērošanas laikā (56 pacientiem 11 545 pacientgadu ilgas novērošanas laikā). Pacientu, kuriem ir bazālais un plakanšūnu ādas vēzis, attiecība (3:1) ir līdzīga tai, kas paredzama vispārējā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības un infūzijas izraisītas reakcijas

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

Pediatriskā populācija

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Yesintek ir bioekvivalentas zāles. Detalizētāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>.

Darbības mehānisms

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

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

Pacientiem ar Krona slimību ārstēšana ar ustekinumabu izraisīja iekaisuma marķieru, tajā skaitā C-reaktīvā proteīna (CRP) un fekālā kalprotektīna, līmeņa pazemināšanos, kas pēc tam saglabājās uzturošajā fāzē.

CRP līmenis tika vērtēts pētījuma pagarinājumā, un uzturošās terapijas laikā novērotais CRP līmeņa samazinājums kopumā saglabājās līdz 252. nedēļai.

Imunizācija

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

Klīniskā efektivitāte

Perēkļveida psoriāze (pieaugušajiem)

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

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

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

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

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

Primārais mērķa kritērijs šajos pētījumos bija to pacientu īpatsvars, kuriem 12. nedēļā panāca PASI 75 atbildes reakciju, salīdzinot ar pētījuma sākumu (skatīt 4. un 5. tabulu).

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

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

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

^b ĀVV = Ārsta vispārējā vērtējumā.

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

	3. psoriāzes pētījums	
	Etanercepts 24 devas	Ustekinumabs 2 devas (0. nedēļa un 4. nedēļa)

	(50 mg divreiz nedēļā)	45 mg	90 mg
Randomizēto pacientu skaits	347	209	347
PASI 50 atbildes reakcija n (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 atbildes reakcija n (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 atbildes reakcija n (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
ĀVV ^b slimība izzudusi vai minimāla n (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Pacientu skaits ar ķermeņa masu ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 atbildes reakcija n (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Pacientu skaits ar ķermeņa masu > 100 kg	96	58	103
PASI 75 atbildes reakcija n (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

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

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

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

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

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

Psoriātisks artrīts (PsA) (pieaugušajiem)

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

Ustekinumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta 927 pacientiem, kuri piedalījās divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos pētījumos. Šiem pacientiem bija aktīvs PsA (vismaz piecas pietūkušas un vismaz piecas jutīgas locītavas), neskatoties uz nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) vai slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu (DMARD) lietošanu.

Pacientiem, kuri piedalījās šajos pētījumos, PsA diagnoze bija noteikta pirms vismaz sešiem mēnešiem. Tika iekļauti katra PsA tipa pacienti, tajā skaitā ar poliartrītu bez reimatoīdiem mezgliem (39%), spondilītu ar perifēru artrītu (28%), asimetrisku perifēru artrītu (21%), distālu falangu bojājumiem (12%) un ar *arthritis mutilans* (0,5%). Abu pētījumu sākumā attiecīgi vairāk nekā 70% un 40% pacientu bija entezīts un daktilīts.

Pacienti tika randomizēti, lai 0. un 4. nedēļā subkutāni saņemtu 45 vai 90 mg ustekinumaba vai

placebo, kam sekoja turpmākās devas ik pēc 12 nedēļām. Aptuveni 50% pacientu turpināja saņemt stabilas MTX devas (≤ 25 mg nedēļā).

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

Pazīmes un simptomi

Salīdzinājumā ar placebo lietošanu ārstēšana ar ustekinumabu ievērojami samazināja slimības aktivitātes rādītājus 24. nedēļā. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kas 24. nedēļā sasniedza Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) definēto atbildes reakciju "20". Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti tālāk, 6. tabulā.

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

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

^a $p < 0,001$.

^b $p < 0,05$.

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

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

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

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

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

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

Rentgenoloģiski noteiktā atbildes reakcija

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

Fiziskās funkcijas un ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte

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

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

Pediatriskā populācija

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

Perēkļveida psoriāze bērniem

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

Pusaudžu vecuma pacienti

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

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

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza ΔVV punktu skaitu “slimība izzudusi” (0) vai minimāla (1). Sekundārie mērķa kritēriji bija PASI 75, PASI 90, Bērnu Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, kopējā PedsQL (Pediatrikās dzīves kvalitātes aptaujas – *Paediatric Quality of Life Inventory*) skalas punktu skaita pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, 12. nedēļā. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajām pētāmajām personām novēroja nozīmīgi lielāku psoriāzes stāvokļa un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanu, salīdzinot ar placebo (7. tabula).

Visiem pacientiem efektivitāti uzraudzīja līdz 52 nedēļām no pirmās pētāmo zāļu lietošanas reizes. Pacientu īpatsvars ar ΔVV punktu skaitu “slimība izzudusi” (0) vai minimāla (1) un īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75, parādīja ar ustekinumabu ārstētās un placebo saņēmušās grupas nodalīšanos pirmajā vizītē pēc sākotnējās vizītes, kas bija 4. nedēļā, sasniedzot maksimumu līdz 12. nedēļai. ΔVV , PASI, CDLQI un PedsQL uzlabošanās saglabājās līdz 52. nedēļai (7. tabula).

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

Psoriāzes pētījums bērniem (CADMUS) (12-17 gadi)			
	12. nedēļa		52. nedēļa
	Placebo	Ieteiktā ustekinumaba deva	Ieteiktā ustekinumaba deva
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomizētie pacienti	37	36	35
ΔVV			
ΔVV slimība izzudusi (0) vai minimāla (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
ΔVV slimība izzudusi (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 atbildes reakcija	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 atbildes reakcija	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 atbildes reakcija	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 vai 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējais (SN) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^c	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

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

^c p = 0,002

- ^d PedsQL: PedsQL Total Score ir vispārējs ar veselību saistītās dzīves kvalitātes mērinstruments, kas izstrādāts lietošanai bērnu un pusaudžu populācijās. Placebo grupai 12. nedēļā, N = 36.
- ^e p = 0,028

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

Bērni

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

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

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza ĀVV punktu skaitu "slimība izzudusi" (0) vai minimāla (1). Sekundārie mērķa kritēriji bija PASI 75, PASI 90 un Bērnu Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) izmaiņas 12. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli. 12. nedēļā ar ustekinumabu ārstētajām pētāmajām personām novēroja nozīmīgi lielāku psoriāzes stāvokļa un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos (8. tabula).

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

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

Psoriāzes pētījums bērniem (CADMUS Jr.) (6-11 gadi)		
	12. nedēļa	52. nedēļa
	Ieteiktā ustekinumaba deva	Ieteiktā ustekinumaba deva
	n (%)	n (%)
Iekļautie pacienti	44	41
ĀVV		
ĀVV slimība izzudusi (0) vai minimāla (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
ĀVV slimība izzudusi (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 atbildes reakcija	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 atbildes reakcija	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 atbildes reakcija	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacienti ar sākotnējo CDLQI > 1	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 vai 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI ir rīks dermatoloģijā, lai pediatriiskā populācijā novērtētu ādas slimības ietekmi uz dzīves kvalitāti,

kas saistīta ar veselību. CDLQI 0 vai 1 liecina, ka ietekmes uz bērna dzīves kvalitāti nav.

Krona slimība

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

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

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

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

Gan UNITI-1, gan UNITI-2 ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā klīniska atbildes reakcija un remisija bija vērojama būtiski lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (9. tabula). Ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupā būtiska klīniska atbildes reakcija un remisija bija konstatējama jau 3. nedēļā, un šie rādītāji turpināja uzlaboties līdz 8. nedēļai. Šajos indukcijas pētījumos pielāgotās devas grupā efektivitāte bija augstāka un noturīgāka nekā 130 mg devas grupā, tāpēc intravenozai indukcijai ieteicams izmantot pielāgotu devu.

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

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

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

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

* Neveiksmīga anti-TNF α terapija

** Neveiksmīga tradicionālā terapija

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

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

Klīniska remisija un atbildes reakcija ar ustekinumabu ārstēto pacientu grupās 44. nedēļā bija saglabājusies būtiski lielākai daļai pacientu nekā placebo grupā (skatīt 10. tabulu).

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

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nomināli ticams ($p < 0,05$)

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

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

No 131 pacienta, kuram bija atbildes reakcija uz indukciju ar ustekinumabu un kuri uzturošās

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

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

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

Endoskopija

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

Fistulas atbildes reakcija

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

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

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

Imūngenitāte

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

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt ustekinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās Krona slimības indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

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

Izkliede

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

Biotransformācija

Precīzs ustekinumaba metabolisma ceļš nav zināms.

Eliminācija

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

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

Devas linearitāte

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

Viena deva, salīdzinot ar vairākām devām

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

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

Kermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

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

grupā. Līdzīgi rezultāti tika iegūti populācijas farmakokinētikas apstiprinošā analizē, izmantojot datus par pacientiem ar psoriātisku artrītu.

Lietošanas biežuma pielāgošana

Starp pacientiem ar Krona slimību, pamatojoties uz novērotajiem datiem un populācijas FK analizēm, randomizētām pētāmām personām, kurām bija zudusi atbildes reakcija uz terapiju, laika gaitā bija zemāka ustekinumaba koncentrācija serumā nekā pētāmām personām, kurām nebija zudusi atbildes reakcija. Krona slimības gadījumā devas pielāgošana no 90 mg ik pēc 12 nedēļām līdz 90 mg ik pēc 8 nedēļām bija saistīta ar ustekinumaba minimālās koncentrācijas serumā paaugstināšanos un pavadošu efektivitātes palielināšanos.

Īpašas pacientu grupas

Farmakokinētikas datu par pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav.

Gados vecāku pacientu grupā specifiski pētījumi nav veikti.

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

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

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

Ustekinumaba biopieejamība pēc ievadīšanas ar šļirci bija līdzīga.

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

CYP450 enzīmu regulēšana

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām
18 mēneši

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
3 gadi

Yesintek 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
3 gadi

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

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

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām

0,5 ml šķīduma I klases stikla flakonā (2 ml), kas noslēgts ar pārklātu butilgumijas aizbāzni.

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,5 ml šķīduma I klases stikla šļircē (1 ml) ar fiksētu nerūsējošā tērauda adatu un adatas uzgali.

Šļircei ir pasīvs drošības aizsargs.

Yesintek 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīduma I klases stikla šļircē (1 ml) ar fiksētu nerūsējošā tērauda adatu un adatas uzgali. Šļircei ir pasīvs drošības aizsargs.

Yesintek-pieejams iepakojumā pa 1 flakonam vai iepakojumā pa 1 pilnšļirci.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Yesintek nesatur konservantus, tādēļ neizlietotās zāles, kas palikušas flakonā un šļircē, nedrīkst lietot. Yesintek 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
D13 R20R
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām
EU/1/24/1892/001

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/24/1892/002

Yesintek 90 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/24/1892/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

Bioloģiskās aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Biocon Biologics Limited.

Block No. B1 , B2, B3, B5 Q13 of Q1 and W20 &
Unit S 18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone,
Plot No.2. 3, 4 & 5, Phase IV,
Bommasandra-Jigani Link Road,
Bommasandra Post,
Bengaluru-560 099
Indija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B,
The Crescent Building,
Santry Demesne,
Dublīn,
D09 C6X8
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības 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 (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (130 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesintek 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ustekinumabum

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

Katrā 26 ml flakonā ir 130 mg of ustekinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: EDTA dinātrija sāls dihidrāts, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlora monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 (E 433), saharoze, nātrija hidroksīds un sālsskābe (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
130 mg/26 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ireland, D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1892/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yesintek 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ustekinumabum

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nesakrafīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

130 mg/26 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ FLAKONA KASTĪTES (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesintek 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 monohidrochlorīda monohidrāts, E 433, nātrija hidroksīds un sālsskābe (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
45 mg/0,5 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakrātīt.
Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ireland, D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1892/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yesintek 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)

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām
ustekinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

45 mg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ PILNŠĻIRCES KASTĪTES (45 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesintek 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 (E 433), nātrija hidroksīds un sālsskābe (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
45 mg/0,5 ml
1 pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakrātīt.
Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Izmešanas datums, ja uzglabāts istabas temperatūrā: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Ireland, D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1892/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yesintek 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 BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERS AR ŠĻIRCI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesintek 45 mg injekcijām
ustekinumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

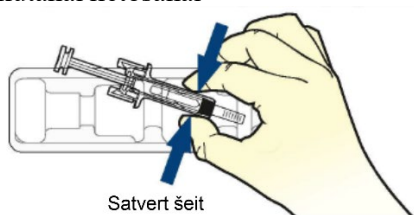
Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

45 mg/0,5 ml

6. CITA

Subkutānai lietošanai



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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yesintek 45 mg injekcijām
ustekinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

45 mg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ PILNŠĻIRCES KASTĪTES (90 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesintek 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 (E 433), nātrija hidroksīds un sālsskābe (pH pielāgošanai), un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
90 mg/1 ml
1 pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakrātīt.
Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Izmešanas datums, ja uzglabāts istabas temperatūrā: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk par 30 dienām pēc kārtas, taču nepārsniedzot sākotnējo derīguma termiņu.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ireland, D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1892/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yesintek 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 BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERS AR ŠĻIRCI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesintek 90 mg šķīdums injekcijām
Ustekinumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

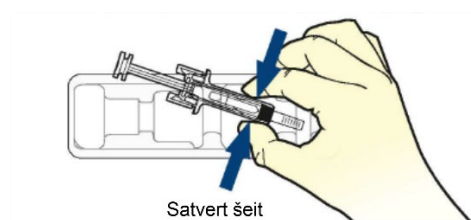
Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

90 mg/1 ml

6. CITA

Subkutānai lietošanai



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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yesintek 90 mg injekcijām
ustekinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

90 mg/1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Yesintek 130 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ustekinumabum

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

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

Šī lietošanas instrukcija rakstīta cilvēkam, kurš lieto šīs zāles.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Yesintek un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Yesintek

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

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

Kādam nolūkam lieto Yesintek

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

2. Kas Jums jāzina pirms Yesintek lietošanas

Nelietojiet Yesintek šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Yesintek lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

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

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles, vakcīnas un Yesintek

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums var būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Yesintek satur nātriju

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

Yesintek satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 10,4 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 130 mg/26 ml flakonā, kas atbilst 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/dienā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir diagnosticētas alerģijas.

3. Kā lietot Yesintek

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

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

Cik daudz Yesintek ievada

Ārsts noteiks, cik daudz Yesintek Jums jāsāņem un cik ilgi tas jāievada.

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

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

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

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

Kā Yesintek ievada

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Yesintek

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

Ja pārtraucat lietot Yesintek

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Citas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēku)

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

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

Nelietojiet šīs zāles

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yesintek satur

- Aktīvā viela ir ustekinumabs. Katrs 26 ml flakons satur 130 mg ustekinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir EDTA dinātrijs sāls dihidrāts (E385), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 (E433), saharoze, nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai), sālsskābe (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Yesintek ārējais izskats un iepakojums

Yesintek ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši iedzeltens šķīdums infūzijām. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 30 ml stikla flakonā. Katrs flakons satur 130 mg ustekinumaba 26 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
D13 R20R,
Īrija

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne

Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Suomi/Finland

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Izsekojamība

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

Norādījumi par atšķaidīšanu

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

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Yesintek flakonu skaitu atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 3.punktu, 1. tabulu). Katrā 26 ml Yesintek flakonā ir 130 mg ustekinumaba. Izmantojiet tikai pilnus Yesintek flakonus.
2. No 250 ml infūziju maisa paņemiet un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas atbilst pievienojamam Yesintek tilpumam (uz katru nepieciešamo Yesintek flakonu izlejiet 26 ml nātrija hlorīda: uz 2 flakoniem — izlejiet 52 ml, uz 3 flakoniem — izlejiet 78 ml, 4 flakoniem — 104 ml).
3. No katra nepieciešamā flakona paņemiet 26 ml Yesintek un pievienojiet to 250 ml infūziju maisa saturam. Galīgajam tilpumam infūziju maisā jābūt 250 ml. Uzmanīgi sajauciet.
4. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet pēc atšķaidīšanas iegūto šķīdumu. Ja redzamas opalescējošas daļiņas, šķīdums ir mainījies krāsu vai tajā ir svešas daļiņas, nelietojiet to.
5. Atšķaidītais šķīdums jāievada vismaz vienas stundas garumā. Pēc koncentrāta atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz ne vēlāk kā pēc astoņām stundām.
6. Izmantojiet tikai infūziju komplektu ar infūziju sistēmā integrētu sterilu apirogēnu filtru, kam ir zema spēja saistīt proteīnus (poru izmērs 0,2 mikrometri).
7. Flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotās zāles jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

Uzglabāšana

Ja nepieciešams, atšķaidīto šķīdumu infūzijām drīkst uzglabāt istabas temperatūrā. Pēc atšķaidīšanas infūzijas maisā infūzija jāpabeidz ne vēlāk kā pēc 12 stundām. Nesasaldēt. Pēc atšķaidīšanas nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām ustekinumabum

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

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Yesintek un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Yesintek

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

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

Kādam nolūkam lieto Yesintek

Yesintek lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

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

Perēkļveida psoriāze

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

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

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

Psoriātisks artrīts

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

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

Krona slimība

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

2. Kas Jums jāzina pirms Yesintek lietošanas

Nelietojiet Yesintek šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Yesintek lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētiem apgalvojumiem attiecas uz Jums, pirms Yesintek

terapijas uzsākšanas pārrunāji to ar ārstu vai farmaceitu.

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles, vakcīnas un Yesintek

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Yesintek satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 45 mg/0,5 ml pilnšļircē /flakonā, kas atbilst

0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dienā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diagnosticētas alerģijas.

3. Kā lietot Yesintek

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

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

Cik daudz Yesintek ievada

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

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

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

Krona slimība

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

Bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma

Psoriāze

- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, arī Yesintek daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Ja sverat mazāk nekā 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Yesintek uz kg ķermeņa masas.
- Ja sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Yesintek.
- Ja sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Yesintek.
- Pēc sākumdevas nākamo devu saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad reizi 12 nedēļās.

Kā Yesintek ievada

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

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

Ja esat lietojis Yesintek vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Yesintek

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

aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Yesintek

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi un svīšana nakts laikā un ķermeņa masas samazināšanās;
- noguruma sajūta vai elpas trūkums, kā arī nepārejošs klepus;
- silta, sarkana un sāpīga āda vai sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā;
- caureja;

- redzes traucējumi vai zudums;
- galvassāpes, kakla stīvums, jutība pret gaismu, slikta dūša vai apjukums.

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

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

Citas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēku)

- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani piepacelti zvīņaini izsitumi ādas vietās, kas

bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, 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 Yesintek

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

Nelietojiet šīs zāles

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yesintek satur

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

Yesintek ārējais izskats un iepakojums

Yesintek ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu mirdzumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums injekcijām. Šķidrums var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 2 ml stikla flakonā. Katrs flakons satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķidruma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
D13 R20R
Īrija

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne

Dublin

D09 C6X8

Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV

Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY

Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ

I.K.E

Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S

Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 1800 777 794

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S

Tél/Tel: 0080008250910

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S

Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY

Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

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

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

Norādījumi par ievadišanu

Uzsākot ārstēšanu, Jūsu veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Taču Jūs kopā ar ārstu varat izlemēt, ka Jūs pats varat sev ievadīt Yesintek. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Yesintek. Vaicājiņiem ārstam, ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

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

1. Pārbaudiet flakonu skaitu un sagatavojiet materiālus

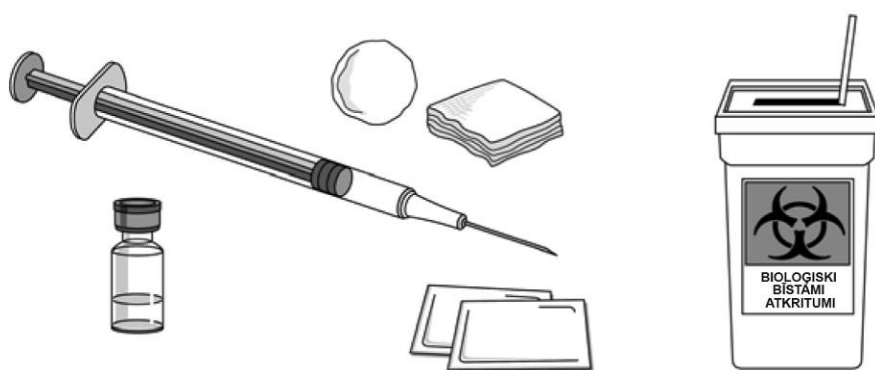
Izņemiet flakonu(-s) no ledusskapja. Atstājiņiet flakonu apmēram pusstundu. Šķidrums sasils līdz patīkamai temperatūrai (istabas temperatūrai), lai varētu izdarīt injekciju.

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

- flakonu skaits un stiprums ir pareizs;
 - ja Jūsu deva ir 45 mg vai mazāk, Jums nepieciešams viens Yesintek 45 mg flakons;
 - ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešami divi Yesintek 45 mg flakoni un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas vietas šīm injekcijām (piemēram, viena injekcija labajā augšstilbā, otra injekcija kreisajā augšstilbā) un ievadiet injekcijas vienu pēc otras. Katrai injekcijai lietojiet jaunu adatu un šļirci;
 - Flakonu nedrīkst lietot un tas ir jāiznīcina, ja:
 - tās nav pareizās zāles;
 - ir beidzies to derīguma termiņš;
 - flakons ir bojāts un plombējums ir salauzts;
 - šķidrums flakonā nav dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens;
 - šķidrums ir mainījis krāsu un satur jebkādas svešas daļiņas;
 - šķidrums ir sasalis.

Bērniem, kas sver mazāk nekā 60 kg, nepieciešama deva, kas ir mazāka par 45 mg. Pārliecinieties, ka zināt, kāds daudzums (tilpums) jāpaņem no flakona un kāda šļirce jālieto. Ja nezināt daudzumu vai nepieciešamās šļirces veidu, sazinieties ar savu veselības aprūpes sniedzēju, lai saņemtu papildu norādījumus.

Sameklējiņiet visu injekcijai nepieciešamo un izkārtojiņiet to uz tīras virsmas. Tas ietver šļirci, adatu, antiseptiskas salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asām lietām paredzētu tvertni (skatīt 1. zīm.).



1. zīmējums

2. Izvēlieties un sagatavojiņiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 2. zīm.).

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



*Ar pelēku krāsu iekrāsotās vietās ieteicams veikt injekciju.

2. zīmējums

Sagatavojiet injekcijas vietu

- Ļoti rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Ar antiseptisku salveti notīriet ādu injekcijas veikšanas vietā.
- Pirms injekcijas veikšanas atkārtoti šim laukumam nepieskarieties.

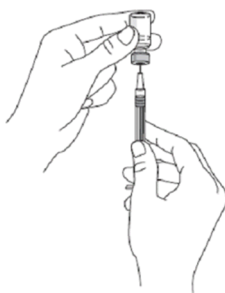
3. Sagatavojiet devu

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



3. zīmējums

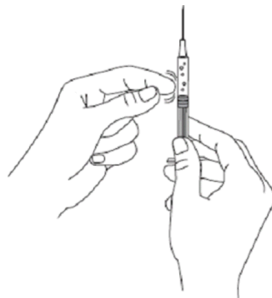
- Nenoņemiet aizbāzni.
- Notīriet aizbāzni ar antiseptisku salveti.
- Novietojiet flakonu uz gludas virsmas.
- Paņemiet šļirci un noņemiet adatas uzgali.
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet nekam citam pieskarties adatai.
- Ieduriet adatu caur gumijas aizbāzni flakonā.
- Apgrieziet flakonu un šļirci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



4. zīmējums

- Izņemiet adatu no flakona.

- Turiet šļirci ar adatu uz augšu, lai saskatītu, vai šļircē nav gaisa burbuļu.
- Ja šļircē ir gaisa burbuļi, maigi piesitiet pie šļirces sāna, lai burbuļi pārvietotos uz šļirces augšdaļu (skatīt 5. zīm.).



5. zīmējums

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

4. Injicējiet devu

- Maigi satveriet tīro ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Ieduriet adatu satvertajā ādā.
- Piespiediet virzuli ar īkšķi, cik tālu vien tas iespējams, injicējot visu šķidrumu. Spiediet to lēni un vienmērīgi, turot ādu maigi satvertu.
- Kad virzulis ir nospiests līdz galam, izņemiet adatu un atlaidiet ādu.

5. Pēc injicēšanas

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

6. Atkritumu likvidēšana

- Izlietotās šļirces un adatas jāieliek necaurduramā tvertnē, piemēram, asām lietām paredzētā tvertnē. Jūsu drošībai un veselības saglabāšanas un citu cilvēku drošības nolūkā nekad nelietojiet adatas un šļirces atkārtoti. Izmetiet asām lietām paredzēto tvertni atbilstoši vietējām prasībām.
- Tukšos flakonus, antiseptiskās salvetes un citus piederumus var izmest atkritumu tvertnē.

Ražotājs:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

Izplatītājs:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
D13 R20R
Īrija

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Yesintek 45 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē ustekinumabum

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

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

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

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

Kas ir Yesintek un kādam nolūkam to lieto

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

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

Kādam nolūkam lieto Yesintek

Yesintek lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

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

Perēkļveida psoriāze

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

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

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

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti ir kopā ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs

psoriātisks artrīts, vispirms tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba atbildes reakcija, Jums var nozīmēt Yesintek, lai:

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

Krona slimība

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

2. Kas Jums jāzina pirms Yesintek lietošanas

Nelietojiet Yesintek šādos gadījumos

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

Ja neesat pārliedcināts, vai kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Yesintek lietošanas pārrunāriet to ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Yesintek lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

Ja neesat pārliedcināts, vai kāds no augstāk minētiem apgalvojumiem ir uz Jums attiecināms, pirms Yesintek terapijas uzsākšanas pārrunāriet to ar ārstu vai farmaceitu.

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles, vakcīnas un Yesintek

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Yesintek satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,02 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 45 mg/0,5 ml pilnšļircē /flakonā, kas atbilst 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dienā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diagnosticētas alerģijas.

3. Kā lietot Yesintek

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

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

Cik daudz Yesintek ievada

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

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

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

Krona slimība

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

Bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma

Psoriāze

- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, arī Yesintek daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Pieejams flakons ar 45 mg devu, ja bērnam jāsaņem mazāk nekā pilna 45 mg deva.
- Ja sverat mazāk nekā 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Yesintek uz kg ķermeņa masas.
- Ja sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Yesintek.
- Ja sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Yesintek.
- Pēc sākumdevas nākamo devu saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad reizi 12 nedēļās.

Kā Yesintek ievada

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

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

Ja esat lietojis Yesintek vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Yesintek

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Yesintek

Yesintek lietošanu pārtraukt nav bīstami. Taču tad, ja pārtrauksit lietošanu, simptomi var atjaunoties. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Citas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēku)

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

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

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Pēc izmešanas datuma, kas norādīts uz kartona iepakojuma, ja zāles uzglabātas istabas temperatūrā, t.i. vairāk par 30 dienām 30 °C.
- Ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas svešas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktā “Yesintek ārējais izskats un iepakojuma saturs”).
- Ja zināt vai uzskatāt, ka zāles varētu būt pakļautas galējām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Yesintek paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Šļircē atlikušās neizlietotās zāles jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yesintek satur

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

Yesintek ārējais izskats un iepakojums

Yesintek ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši iedzeltenš šķidrums injekcijām. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 1 ml stikla pilnšļircē. Katra pilnšļirce satur 45 mg ustekinumaba 0,5 ml šķidruma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36

Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
D13 R20R
Īrija

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

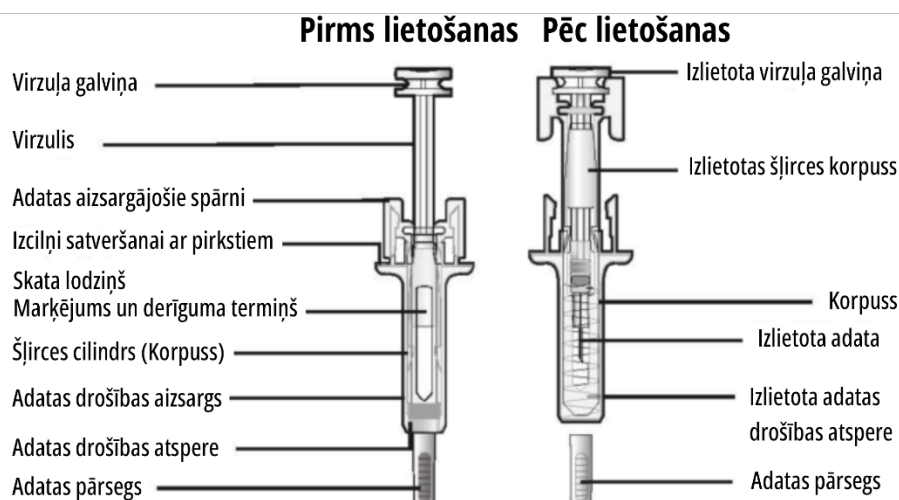
Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Norādījumi par ievadišanu

Zīmējumā parādīts pilnšļirces ārējais izskats.



Norādījumi Yesintek injekcijas ievadīšanai.

Uzsākot ārstēšanu, Jūsu veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Taču Jūs kopā ar ārstu varat izlemt, ka Jūs pats varat sev ievadīt Yesintek. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Yesintek. Vaicājiēt ārstam, ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

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

1. Pārbaudiet pilnšļirci skaitu un sagatavojiet materiālus

Pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Izņemiet pilnšļirci(-es) no ledusskapja. Aptuveni pusstundu paturiet pilnšļirci ārpus kastītes. Tas ļaus šķīdumam sasilt līdz patīkamai temperatūrai (istabas temperatūrai), lai varētu izdarīt injekciju. Kamēr ļaujat pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, nenoņemiet šļirces adatas vāciņu.
- Turiet pilnšļirci aiz korpusa, ar adatas vāciņu uz augšu.
- Neturiet aiz virzuļa galviņas, virzuļa, adatas aizsarga spārniņiem vai adatas vāciņa.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Nemēģiniet noņemt adatas drošības aizsargu no pilnšļirces
- Bez norādījuma nenoņemiet pilnšļirces adatas vāciņu.
- Pārbaudiet pilnšļirci(-es), lai pārliecinātos, ka pilnšļircu skaits un stiprums ir pareizs ja Jūsu deva ir 45 mg, Jums nepieciešama viena Yesintek 45 mg pilnšļirce; ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešamas divas Yesintek 45 mg pilnšļirces un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Šīm injekcijām izvēlieties divas dažādas vietas (piemēram, vienu injekciju izdariat labajā augšstilbā, bet otru – kreisajā augšstilbā) un ievadiet injekcijas vienu pēc otras;
- tās ir īstās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšļircē ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši iedzeltens
- šķīdums pilnšļircē nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur nekādas svešas daļiņas;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.
- Paņemiet visu nepieciešamo un novietojiet uz labi apgaismotas, tīras un līdzenas virsmas. Tas ietver antiseptiskās salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asām lietām paredzētu tvertni .

Informācija par uzglabāšanu

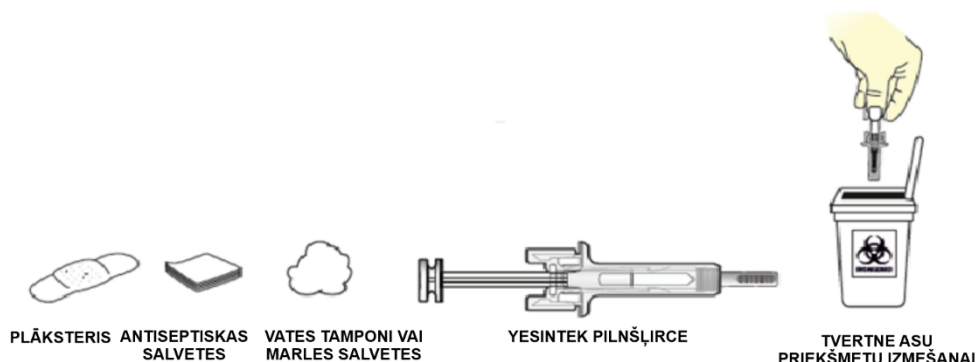
Yesintek pilnšļirces jāuzglabā ledusskapī 2 °C līdz 8 °C (36 °F līdz 46 °F) temperatūrā, oriģinālajā kartona iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas līdz lietošanas brīdim.

- Nesasaldēt. Nekratīt.
- Ja nepieciešams, atsevišķas pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C ne ilgāk par 30 dienām, oriģinālajā kartona iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas.
- Pēc tam, kad šļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā, to nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī.
- Izmetiet šļirci, kas uzglabāta istabas temperatūrā, ja tā nav izlietota 30 dienu laikā.

Paņemiet piederumus

Paņemiet visu nepieciešamo un novietojiet uz labi apgaismotas, tīras un līdzenas virsmas. Ir nepieciešami:

- antiseptiskas salvetes,
- vates tampons vai marle,
- un asu priekšmetu izmešanai paredzēta tvertne,
- Jums parakstītā Yesintek injekcijas deva (skatīt 2. zīm.)

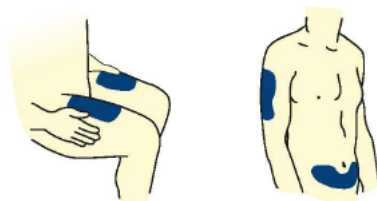


2. zīmējums

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 3. zīm.)

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



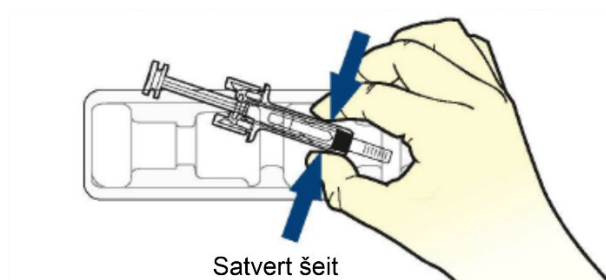
3. zīmējums

*Zonas zilajā krāsā ir ieteicamās injekciju vietas.

Sagatavojiet injekcijas vietu

- Izvēlieties labi apgaismotu, tīru, lēzenu darba virsmu.
- Ļoti rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Ar antiseptisku salveti notīriet ādu injekcijas veikšanas vietā.

- Pirms injekcijas veikšanas atkārtoti šim laukumam **nepieskarieties**. Pirms injekcijas ļaujiet ādai nožūt.
- Izņemiet pilnšļirci no kartona iepakojuma.
- Atveriet paplāti, novelkot pārsegu. Lai izņemtu pilnšļirci no paplātes, turiet adatas drošības aizsargu (kā norādīts 4. zīm.).

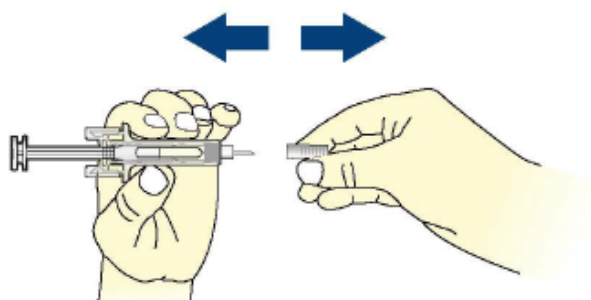


4. Zīmējums

- Pilnšļirci turiet ar pārsegto adatu uz augšu.

3. Noņemiet adatas vāciņu (skatīt 5. zīm.)

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

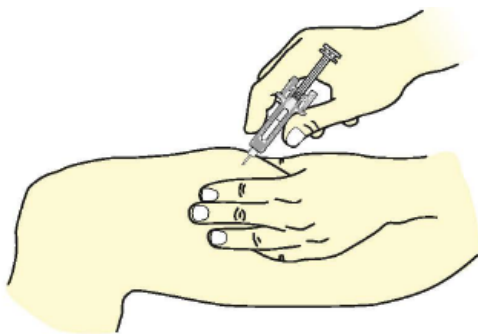


5. zīmējums

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

4. Injicējiet devu

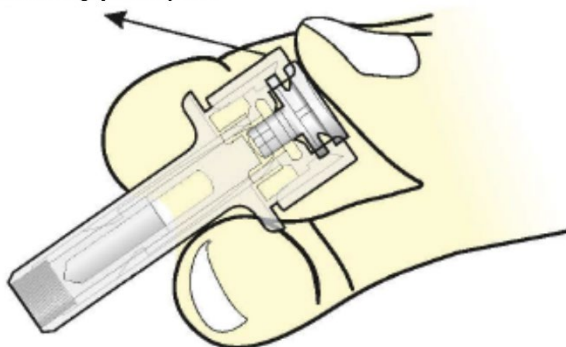
- Turiet pilnšļirci starp vienas rokas vidējo un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galviņas, bet ar otru roku maigi satveriet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu.
- Nesaspiediet to cieši.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Ar vienu strauju kustību līdz galam ieduriet adatu ādā (skatīt 6. zīm.).



6. zīmējums

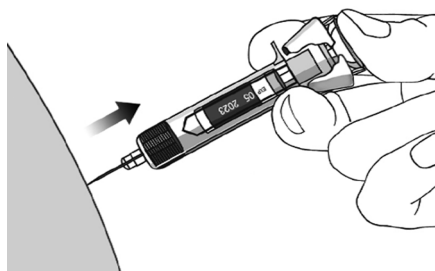
Spiežot virzuli, līdz tā galviņa pilnīgi atrodas starp adatas aizsarga spārniņiem, injicējiet visu zāļu devu (skatīt 7. zīm.).

Adatas aizsargājošie spārni



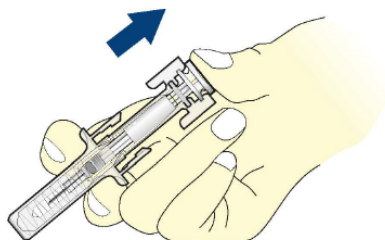
7. zīmējums

Kad virzulis nospiests līdz galam, turpinot spiest virzuļa galviņu, izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 8. zīm.).



8. zīmējums

Lēni noņemiet īkšķi no virzuļa galviņas, lai ļautu tukšajai šļircei virzīties uz augšu, līdz visa adata ir aizsegta ar adatas aizsargu, kā parādīts 9. zīmējumā.



9. zīmējums

5. Pēc injicēšanas

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

6. Atkritumu likvidēšana

- Izlietotās šļirces jāieliek necaurduramā tvertnē, piemēram, asām lietām paredzētā tvertnē (skatīt 10. zīm.). Jūsu drošībai un veselības saglabāšanas un citu cilvēku drošības nolūkā nekad nelietojiet šļirci atkārtoti. Izmetiet asām lietām paredzēto tvertni atbilstoši vietējām prasībām.
- Antiseptiskās salvetes un citus piederumus var izmest atkritumu tvertnē.



10. zīmējums

Ražotājs:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne

Dublin

D09 C6X8

Īrija

Izplatītājs:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

D13 R20R

Īrija

Pārskatīts: MM/GGGG

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Yesintek 90 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē ustekinumabum

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

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

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

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

1. Kas ir Yesintek un kādam nolūkam to lieto Kas

ir Yesintek

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

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

Kādam nolūkam lieto Yesintek

Yesintek lieto šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

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

Perēķļveida psoriāze

Perēķļveida psoriāze ir ādas slimība. Tā izraisa iekaisumu, kas ietekmē ādu un nagus. Yesintek vājina iekaisumu un pārējās šīs slimības pazīmes.

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

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

Psoriātisks artrīts

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

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

Krona slimība

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

2. Kas Jums jāzina pirms Yesintek lietošanas

Nelietojiet Yesintek šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Ievērojiet piesardzību, ja pamanāt nopietnas blakusparādības

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

Pirms Yesintek lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja:

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

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

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

Miokarda infarkts un insults

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles, vakcīnas un Yesintek

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Yesintek satur polisorbātu 80 (E433)

Šīs zāles satur 0,04 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 90 mg/1 ml pilnšļircē, kas atbilst 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dienā). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diagnosticētas alerģijas.

3. Kā lietot Yesintek

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

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

Cik daudz Yesintek ievada

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

Pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Psoriāze vai psoriātisks artrīts

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

Krona slimība

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

Bērniēm un pusaudžiem no 6 gadu vecuma

Psoriāze

- Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, arī Yesintek daudzumu (tilpumu), kas jāinjicē, lai saņemtu nepieciešamo devu. Jums nepieciešamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas katras devas ievadīšanas brīdī.
- Pieejams flakons ar 45 mg devu, ja bērnam jāsaņem mazāk nekā pilna 45 mg deva.
- Ja sverat mazāk nekā 60 kg, ieteicamā deva ir 0,75 mg Yesintek uz kg ķermeņa masas.
- Ja sverat no 60 kg līdz 100 kg, ieteicamā deva ir 45 mg Yesintek.
- Ja sverat vairāk nekā 100 kg, ieteicamā deva ir 90 mg Yesintek.
- Pēc sākumdevas nākamo devu saņemsiet pēc 4 nedēļām un tad reizi 12 nedēļās.

Kā Yesintek ievada

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

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

Ja esat lietojis Yesintek vairāk nekā noteikts

Ja esat ievadījis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Yesintek, nekavējiēties konsultējiēties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu kastīti, pat ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Yesintek

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Yesintek

Yesintek lietošanu pārtraukt nav bīstami. Taču tad, ja pārtrauksit lietošanu, simptomi var atjaunoties. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi un svīšana nakts laikā un ķermeņa masas samazināšanās;
- noguruma sajūta vai elpas trūkums, kā arī nepārejošs klepus;
- silta, sarkana un sāpīga āda vai sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem;
- dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā;

- caureja;
- redzes traucējumi vai zudums;
- galvassāpes, kakla stīvums, jutība pret gaismu, slikta dūša vai apjukums.

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

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

Citas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēku)

- pūslīši uz ādas, kas var būt sarkani, niezoši un sāpīgi (bullozais pemfigoīds);
- ādas vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (sarkani piepacelti zvīņaini izsitumi ādas vietās, kas

bijušas pakļautas saules staru iedarbībai, iespējams, 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 Yesintek

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

Nelietojiet šīs zāles

- Pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Pēc izmešanas datuma, kas norādīts uz kartona iepakojuma, ja zāles uzglabātas istabas temperatūrā, t.i. vairāk par 30 dienām 30 °C.
- Ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai tajā ir redzamas svešas peldošas daļiņas (skatīt 6. punktā “Yesintek ārējais izskats un iepakojuma saturs”).
- Ja zināt vai uzskatāt, ka zāles varētu būt pakļautas ekstrēmām temperatūrām (piemēram, ir nejauši sasaldētas vai uzsildītas).
- Ja zāles ir intensīvi sakratītas.

Yesintek paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Šļircē atlikušās neizlietotās zāles jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yesintek satur

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

Yesintek ārējais izskats un iepakojums

Yesintek ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši iedzeltens šķidrums injekcijām. Tas tiek piegādāts kartona iepakojumā, kurā ir 1 deva 1 ml stikla pilnšļircē. Katra pilnšļirce satur 90 mg ustekinumaba 1 ml šķidruma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
D13 R20R
Īrija

Ražotājs**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

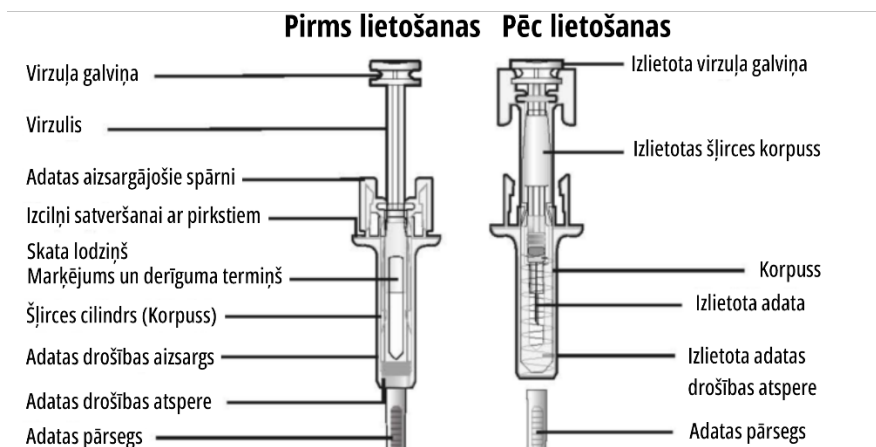
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Norādījumi par p

Zīmējumā parādīts pilnšļirces ārējais izskats.



Norādījumi par ievadišanu

Uzsākot ārstēšanu, Jūsu veselības aprūpes speciālists palīdzēs Jums veikt pirmo injekciju. Taču Jūs kopā ar ārstu varat izlemēt, ka Jūs pats varat sev ievadīt Yesintek. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā pašam sev injicēt Yesintek. Vaicājiņiet ārstam, ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev.

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

1. Pārbaudiet pilnšļircu skaitu un sagatavojiet materiālus

Pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Izņemiet pilnšļirci(-es) no ledusskapja. Aptuveni pusstundu paturiet pilnšļirci ārpus kastītes. Tas ļaus šķidrumam sasilt līdz patīkamai temperatūrai (istabas temperatūrai), lai varētu izdarīt injekciju. Kamēr ļaujat pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, nenoņemiet šļirces adatas vāciņu.
 - Turiet pilnšļirci aiz korpusa, ar adatas vāciņu uz augšu.
 - Neturiet aiz virzuļa galviņas, virzuļa, adatas aizsarga spārniņiem vai adatas vāciņa.
 - Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
 - Nemēģiniet noņemt adatas drošības aizsargu no pilnšļirces
 - Bez norādījuma nenoņemiet pilnšļirces adatas vāciņu.
 - Pārbaudiet pilnšļirci(-es), lai pārliecinātos, ka pilnšļircu skaits un stiprums ir pareizs
- ja Jūsu deva ir 90 mg, Jums nepieciešama viena Yesintek 90 mg pilnšļirce;

- tās ir īstās zāles;
- nav beidzies to derīguma termiņš;
- pilnšļirce nav bojāta;
- šķīdums pilnšļircē ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši iedzeltns
- šķīdums pilnšļircē nav mainījis krāsu vai kļuvis duļķains un nesatur nekādas svešas daļiņas;
- šķīdums pilnšļircē nav sasalis.
- Paņemiet visu nepieciešamo un novietojiet uz labi apgaismotas, tīras un līdzenas virsmas. Tas ietver antiseptiskās salvetes, vates tamponu vai marles salveti un asām lietām paredzētu tvertni (skatīt 1. zīm.).

Informācija par uzglabāšanu

Pilnšļirces jāuzglabā ledusskapī 2 °C līdz 8 °C (36 °F līdz 46 °F) temperatūrā, oriģinālajā kartona iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas līdz lietošanas brīdim.

- Nesasaldēt. Nekratīt.
- Ja nepieciešams, atsevišķas pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C ne ilgāk par 30

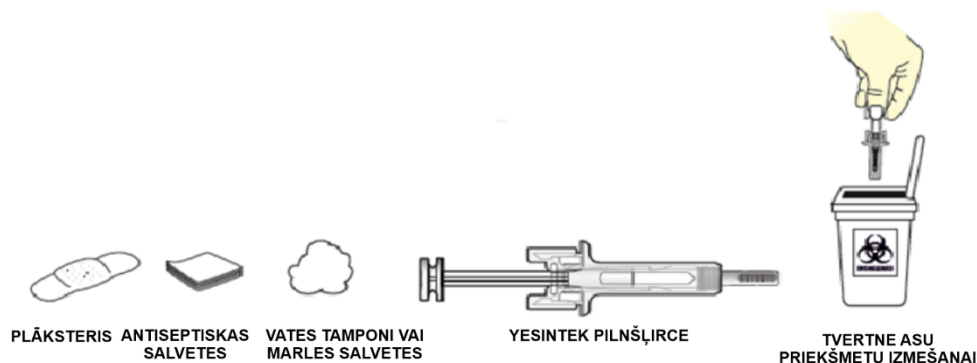
dienām, oriģinālajā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas.

- Pēc tam, kad šļirce ir uzglabāta istabas temperatūrā, to nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī.
- Izmetiet šļirci, kas uzglabāta istabas temperatūrā, ja tā nav izlietota 30 dienu laikā.

Paņemiet piederumus

Paņemiet visu nepieciešamo un novietojiet uz labi apgaismotas, tīras un līdzenas virsmas. Ir nepieciešamas:

- antiseptiskas salvetes,
- vates tampons vai marle,
- un asu priekšmetu izmešanai paredzēta tvertne
- Jums parakstītā Yesintek injekcijas deva (skatīt 2. zīm.).

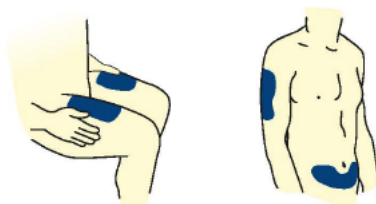


2. zīmējums

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu (skatīt 3. zīm.).

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

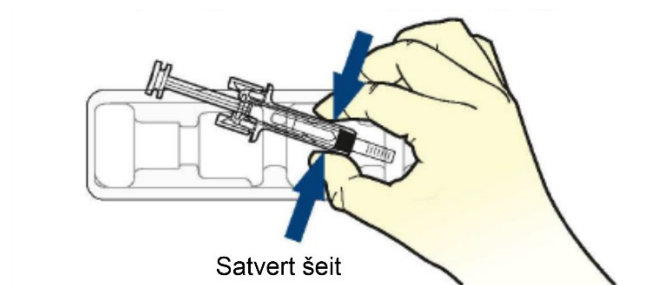


3. zīmējums

*Zonas zilajā krāsā ir ieteicamās injekciju vietas.

Sagatavojiet injekcijas vietu

- Ļoti rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni. Pēc roku mazgāšanas nepieskarieties sejai vai matiem.
- Ar antiseptisku salveti notīriet ādu injekcijas veikšanas vietā.
- Pirms injekcijas veikšanas atkārtoti šim laukumam **nepieskarieties**.
- Izņemiet pilnšļirces paplāti no kartona iepakojuma.
- Atveriet paplāti, atlobot pārsegu. Lai izņemtu pilnšļirci no paplātes, turiet adatas drošības pārsegu (kā norādīts 4. zīm.).

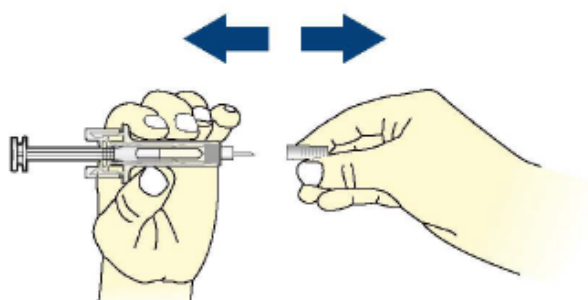


4. zīmējums

- Pilnšļirci turiet ar pārsegto adatu uz augšu.

3. Noņemiet adatas vāciņu (skatīt 5. zīm.)

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

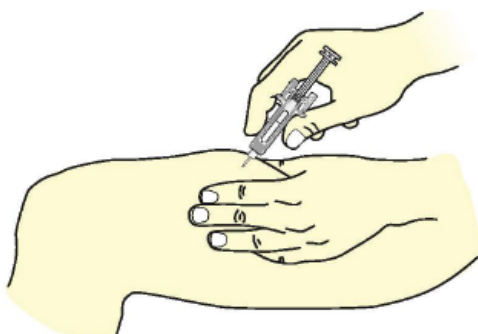


5. zīmējums

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

4. Injicējiet devu

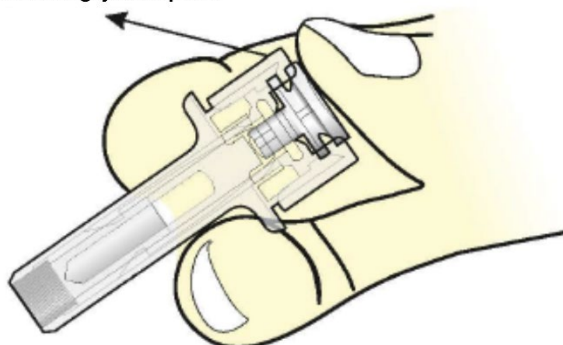
- Turiet pilnšļirci starp vienas rokas vidējo un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galviņas, bet ar otru roku maigi satveriet notīrīto ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Nesaspiediet to cieši.
- Nekad nevelciet virzuli atpakaļ.
- Ar vienu strauju kustību līdz galam ieduriet adatu ādā (skatīt 6. zīm.).



6. zīmējums

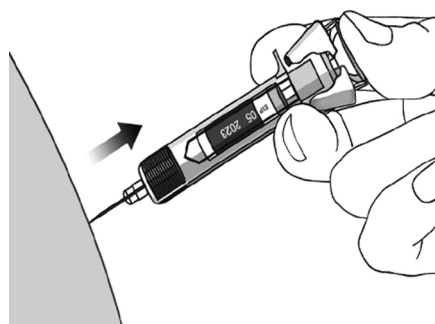
Spiežot virzuli, līdz tā galviņa pilnīgi atrodas starp adatas aizsarga spārniņiem, injicējiet visu zāļu devu (skatīt 7. zīm.).

Adatas aizsargājošie spārni



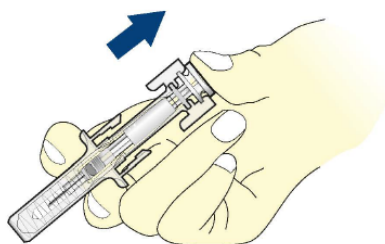
7. zīmējums

Kad virzulis nospiegts līdz galam, turpinot spiest virzuļa galviņu, izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 8. zīm.).



8. zīmējums

Lēni noņemiet īkšķi no virzuļa galviņas, lai ļautu tukšajai šļircei virzīties uz augšu, līdz visa adata ir aizsegta ar adatas aizsargu, kā parādīts 9. zīmējumā:



9. zīmējums

5. Pēc injicēšanas

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

6. Atkritumu likvidēšana

- Izlietotās šļirces jāieliek necaurduramā tvertnē, piemēram, asām lietām paredzētā tvertnē (skatīt 10. zīm.). Jūsu drošībai un veselības saglabāšanas un citu cilvēku drošības nolūkā nekad nelietojiet šļirci atkārtoti. Izmetiet asām lietām paredzēto tvertni atbilstoši vietējām prasībām.

- Antiseptiskās salvetes un citus piederumus var izmest atkritumu tvertnē.



10. zīmējums

Ražotājs:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne

Dublin

D09 C6X8

Īrija

Izplatītājs:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

D13 R20R

Īrija

Pārskatīts: MM/GGGG