

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMULDOSA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL) 12/23 připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

Pomocná látka se známým účinkem

Obsah sodíku

Jedna dávka obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku.

Obsah polysorbátu

Jedna jednotka objemu obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80, což odpovídá 10,4 mg v jedné 130mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba

Přípravek IMULDOSA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nebyla dostatečná, nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo tito pacienti léčbu netolerovali nebo jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek IMULDOSA koncentrát pro infuzní roztok je určen k použití pod vedením a dohledem lékaře, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby. Přípravek IMULDOSA koncentrát pro infuzní roztok se smí používat pouze k intravenózní indukční dávce.

Dávkování

Crohnova choroba

Léčbu přípravkem IMULDOSA je nutno zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok musí být složen z počtu injekčních lahviček přípravku IMULDOSA 130 mg dle popisu v tabulce 1 (ohledně přípravy viz bod 6.6).

Tabulka 1: Zahajovací intravenózní dávkování přípravku IMULDOSA

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	Doporučená dávka^a	Počet 130mg injekčních lahviček přípravku IMULDOSA
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Přibližně 6 mg/kg

První subkutánní dávka se podává v 8. týdnu po intravenózní dávce. Ohledně dávkování v následném subkutánním režimu viz bod 4.2 SmPC přípravku IMULDOSA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Pro starší pacienty není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl ustekinumab studován, a proto nemůže být dáno žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek IMULDOSA 130 mg je určen pouze k intravenóznímu podání. Přípravek se musí podávat po dobu nejméně 1 hodiny. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významná aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Ustekinumab může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. V klinických studiích a v peregistrační observační studii u pacientů s psoriázou byly u pacientů léčených ustekinumabem pozorovány závažné bakteriální, mykotické a virové infekce (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové

meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané virem *herpes simplex 2*) a parazitárních infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

Pokud se uvažuje o podávání přípravku IMULDOSA pacientům s chronickou infekcí nebo pacientům, kteří mají v anamnéze rekurentní infekce, je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby přípravkem IMULDOSA musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Přípravek IMULDOSA nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku IMULDOSA. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčba, je před zahájením léčby přípravkem IMULDOSA nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti léčení přípravkem IMULDOSA musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky a projevy aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou příznaky a projevy připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek IMULDOSA nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

Imunosupresiva jako ustekinumab mají potenciál zvyšovat riziko malignit. U některých pacientů, kteří dostávali ustekinumab v klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a mimokožní malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčení jinými biologickými přípravky.

Nebyla provedena žádná hodnocení, do kterých by byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu malignita objevila. Proto, pokud se uvažuje o použití přípravku IMULDOSA, musí se u těchto pacientů postupovat se zvýšenou opatrností.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, mají být sledováni pro výskyt kožního nádoru (viz bod 4.8).

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Systémové reakce

Po uvedení na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, v některých případech několik dní po léčbě. Vyskytly se anafylaktické reakce a angioedém. Jestliže se objeví anafylaktická nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a aplikace přípravku IMULDOSA přerušena (viz bod 4.8).

Reakce související s infuzí

V klinických hodnoceních byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8). Po uvedení na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi. Pokud se zjistí závažná nebo život ohrožující reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a ustekinumab se musí vysadit.

Respirační reakce

Během používání ustekinumabu po uvedení na trh byly hlášeny případy alergické alveolitidy, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit odpovídající léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v poregistrační observační studii ustekinumabu byly pozorovány

kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Během léčby ustekinumabem je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem IMULDOSA. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyly provedeny specifické studie. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba přípravkem IMULDOSA vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu, se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Pacienti používající přípravek IMULDOSA mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

Dlouhodobá léčba ustekinumabem nepotlačuje humorální imunitní reakce na polysacharidové vakcíny proti pneumokokům nebo vakcíny proti tetanu (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku IMULDOSA nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstoupili alergenovou imunoterapii. Není známo, zda může ustekinumab ovlivnit alergenovou imunoterapii.

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všimnout příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem IMULDOSA má být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy onemocnění souvisejících s lupusem včetně kožního lupusu erythematodu a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly v klinických studiích ve schválených indikacích v účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku 65 let a starších léčených ustekinumabem pozorovány velké rozdíly, nicméně počet pacientů ve věku 65 let a starších nebyl dostačující k určení, zda reagují odlišně ve srovnání s mladšími pacienty. Vzhledem k tomu, že u starší populace obecně existuje vyšší riziko infekce, je při léčbě starších osob nutná zvýšená opatrnost.

Obsah sodíku

Přípravek IMULDOSA obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Nicméně přípravek IMULDOSA je ředěný infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů, kteří jsou na kontrolované dietě s nízkým obsahem sodíku (viz bod 6.6).

Obsah polysorbátu

Přípravek IMULDOSA obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80 v jedné jednotce objemu, což odpovídá 10,4 mg v jedné 130mg dávce.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem IMULDOSA.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u člověka. V populační farmakokinetické analýze hodnocení fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnujících paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. U pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo předchozí expozicí látkám proti TNF-α u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebyla farmakokinetika ustekinumabu současným podáváním MTX, nesteroidních antiflogistik, merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů ovlivněna.

Výsledky studie *in vitro* nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologických nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Prospektivně shromážděná data získaná ze středně velkého počtu těhotenství po expozici ustekinumabu se známými výsledky, zahrnující více než 450 těhotenství exponovaných během prvního trimestru, nenaznačují zvýšené riziko závažných vrozených malformací u novorozenců.

Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Dostupné klinické zkušenosti jsou však omezené. Podávání přípravku IMULDOSA v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru novorozenců/kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u novorozenců/kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu, se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Kojení

Omezené údaje z publikované literatury naznačují, že ustekinumab se ve velmi malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda je ustekinumab po požití absorbován do organismu. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků u novorozenců/kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby přípravkem IMULDOSA a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu přípravkem IMULDOSA, učiněno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Účinky ustekinumabu na fertilitu u člověka nebyly hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IMULDOSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 5 %) v kontrolovaných obdobích psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby u dospělých v klinických studiích s ustekinumabem byly nazofaryngitida a bolest hlavy. Většina z nich byla považována za mírné a nevyžadovala nutnost přerušení léčby v klinické studii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl zaznamenán u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých, ve 14 hodnoceních fáze 2 a fáze 3 u 6 709 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou a 1 749 s Crohnovou chorobou). To zahrnuje expozici ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií po dobu nejméně 6 měsíců nebo 1 roku (4 577, resp. 3 253 pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou) a expozicí nejméně 4 nebo 5 let (1 482, resp. 838 pacientů s psoriázou).

V tabulce 2 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující

konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Velmi vzácné ($< 1/10\,000$), Není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: kongesce nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: pruritus Méně časté: pustulózní psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematoses
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, induraci, otok a pruritus), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou byly poměry infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobné. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období četnost infekce 1,36/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/ pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou, představující expozici 11 581 pacientoroků u 6 709 pacientů, byl medián sledovaného období 1,0 roku; 1,1 roku ve studiích psoriatických onemocnění a 0,6 roku u Crohnovy

choroby. Četnost infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,91/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (199 závažných infekcí na 11 581 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

V klinických studiích nedošlo u pacientů s latentní tuberkulózou, kteří byli souběžně léčeni izoniazidem, k rozvoji tuberkulózy.

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient za 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient za 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 u placebem léčených pacientů (2 pacienti za 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou, představujících expozici 11 561 pacientoroků u 6 709 pacientů, byl medián sledovaného období 1,0 roku; 1,1 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním a 0,6 roku u Crohnovy choroby. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 62 pacientů ze sledovaného období 11 561 pacientoroků (incidence 0,54 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná míra incidence = 0,93 [95% interval spolehlivosti: 0,71; 1,20], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, kolorektální karcinom, melanom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,49 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (56 pacientů na 11 545 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s bazaliomem v porovnání se spinocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce a reakce související s infuzí

V intravenózních indukčních studiích s Crohnovou chorobou nebyly po jedné intravenózní dávce hlášeny žádné anafylaktické reakce ani jiné závažné reakce související s infuzí. V těchto studiích hlásilo nežádoucí příhody, které se vyskytly během infuze nebo do jedné hodiny po infuzi, 2,2 % ze 785 pacientů s placebem a 1,9 % ze 790 pacientů léčených doporučenou dávkou ustekinumabu. V období po uvedení na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s plakovou psoriázou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou. První studie byla provedena u 110 pacientů ve věku od 12 do 17 let léčených po dobu až 60 týdnů a druhá studie byla provedena u 44 pacientů ve věku 6 až 11 let léčených po dobu až 56 týdnů. Obecně platí, že nežádoucí účinky hlášené v těchto dvou studiích s údaji o bezpečnosti získávanými po dobu až 1 roku byly podobné těm, které byly pozorovány u dospělých s plakovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Jednotlivé dávky až do 6 mg/kg podávané intravenózně v klinických studiích nebyly omezeny toxicitou. V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat jakékoli příznaky nebo projevy nežádoucích účinků a okamžitě zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC05.

Přípravek IMULDOSA je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, která se specificky váže na sdílenou proteinovou podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23 p40. Ustekinumab inhibuje biologickou aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že brání podjednotce p40 těchto cytokinů v navázání na receptorový protein IL-12R β 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R β 1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými antigen prezentujícími buňkami, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a řídí diferenciaci CD4⁺ T buněk směrem k T helper 1 (Th1) fenotypu, IL-23 indukuje cestu T helper 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

Vazbou na sdílenou podjednotku IL-12 a IL-23 p40 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby přes přerušení drah cytokinů Th1 a Th17, které jsou hlavní pro patologii těchto onemocnění.

U pacientů s Crohnovou chorobou vedla během indukční fáze léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu, a tato snížení se během udržovací fáze zachovala. CRP byl hodnocen v průběhu prodloužení studie a obecně se snížení pozorovaná během udržovací fáze udržela do 252. týdne.

Imunizace

Během dlouhodobé rozšířené studie psoriázy 2 (PHOENIX 2) dospělí pacienti, kteří byli léčeni minimálně 3,5 roku ustekinumabem, měli podobné reakce protilátek na pneumokokové polysacharidy a tetanové vakcíny jako kontrolní skupina pacientů s nesystémovou léčbou psoriázy. Procenta dospělých pacientů, u kterých se rozvinuly ochranné hladiny pneumokokových a tetanových protilátek, a protilátkové titry byly podobné u pacientů léčených ustekinumabem i u kontrolních pacientů.

Klinická účinnost

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (skóre *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývojový program sestával ze dvou 8týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a

UNITI-2), následovaných 44týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány až do konce 8. týdne. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jedním intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF- α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí léčba anti-TNF- α a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí léčby anti-TNF- α . V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární non-respondéři), 69,4 % odpovědělo, ale následně u nich došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu (sekundární nonrespondéři), a 36,4 % léčbu anti-TNF- α netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž nebyli dosud léčeni anti-TNF- α (68,6 %) nebo dříve léčbu anti-TNF- α dostali, ale ta u nich neselhala (31,4 %).

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 3). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 3: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo n = 247	Doporučená dávka ustekinumabu n = 249	Placebo n = 209	Doporučená dávka ustekinumabu n = 209
Klinická remise, 8. týden	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

70bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů

* Selhání anti-TNF- α

** Selhání konvenční terapie

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržovací studie (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientů, kteří ve studiích UNITI-1 a UNITI-2 v 8. týdnu po indukci ustekinumabem dosáhli 100bodové klinické odpovědi. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené subkutánním udržovacím režimem buď dávkou 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebem po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 SmPC přípravku IMULDOSA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce).

V porovnání se skupinou s placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ustekinumabem (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávkou)

	Placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129 [†]
Klinická remise	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpověď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kteří vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kteří dosud nebyli léčeni anti-TNF- α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kteří vstoupili ze studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny s placebem.

[†] Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab

[‡] Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF- α

[§] Pacienti, kteří byli vůči léčbě anti-TNF- α refrakterní nebo ji netolerovali

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálně významný (p < 0,05)

Ve studii IM-UNITI 29 ze 129 pacientů si při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu na každých 8 týdnů. Ztráta odpovědi byla definována jako CDAI skóre $\geq$ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o $\geq$ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování dosáhlo klinické remise ve 41,4 % případů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostali v tu dobu dávku 90 mg ustekinumabu subkutánní injekcí.

O osm týdnů později dosáhlo 50,5 % pacientů klinické odpovědi a nadále dostávalo každých 8 týdnů udržovací dávku; z těchto pacientů, kteří pokračovali na udržovací dávce, si ve 44. týdnu většina odpověď udržela (68,1 %) a dosáhla remise (50,2 %), a to v podílech, které byly podobné podílům u pacientů, kteří na indukci ustekinumabem na začátku odpověděli.

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny s placebem, u 51 následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávali každých 8 týdnů dávku 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů 16 týdnů po obdržení první subkutánní dávky ustekinumabu 70,6 % dosáhlo klinické odpovědi a 39,2 % dosáhlo klinické remise.

Pacienti, kteří v IM-UNITI studii dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne pro obě skupiny pacientů, těch kteří selhali na TNF-terapiích a těch kteří selhali na konvenčních terapiích.

U pacientů s Crohnovou chorobou nebyla v tomto prodloužení studie s léčbou trvající až 5 let identifikována žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopie

U 252 pacientů s vhodnou výchozí endoskopickou aktivitou nemoci byl v podstudii hodnocen endoskopický vzhled sliznice. Primárním cílovým parametrem byla změna výchozího skóre *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD), což je složené skóre sledující 5 ileo-kolonických segmentů na přítomnost/velikost vředů, podíl slizničního povrchu potaženého vředy, podíl slizničního povrchu postiženého jakoukoli jinou lézí a přítomnost/typ zúžení/striktur. V 8. týdnu, po jediné intravenózní indukční dávce, byla změna skóre SES-CD větší ve skupině léčené ustekinumabem (n = 155, průměrná hodnota změny = -2,8), než ve skupině s placebem (n = 97, průměrná hodnota změny = -0,7; p = 0,012).

Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími píštělemi při vstupu do studie (8,8 %; n = 26), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů reakce píštěle (definováno jako $\geq 50\%$ snížení výchozích hodnot počtu odtékajících píštělí z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5 %) pacienty exponovanými placebu.

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) a SF-36. V 8. týdnu vykázali v porovnání s placebem pacienti léčení ustekinumabem statisticky významně vyšší a klinicky významné zlepšení celkového skóre IBDQ a dotazníku SF-36 *Mental Component Summary Score* v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a dotazníku SF-36 *Physical Component Summary Score* ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem. Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance ustekinumabu u pacientů s Crohnovou chorobou. Nebyla však pozorována žádná snížená účinnost. Není žádná viditelná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Crohnovou chorobou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po doporučené intravenózní indukční dávce byl medián maximálních sérových koncentrací ustekinumabu, zjištěný 1 hodinu po infuzi, 126,1 $\mu\text{g/ml}$ u pacientů s Crohnovou chorobou.

Distribuce

Medián hodnoty distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání pacientům s psoriázou byl mezi 57 až 83 ml/kg .

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg . Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s Crohnovou chorobou, psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou přibližně 3 týdny. Napříč všemi hodnoceními u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dní.

Linearita dávek

Systémová expozice ustekinumabu ($C_{\max}$ a AUC) stoupala přibližně proporcionálně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg.

Zvláštní populace

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších nebo pediatrických pacientů nebyly s intravenózním ustekinumabem specifické studie provedeny.

U pacientů s Crohnovou chorobou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek na ustekinumab, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariátou ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí nedostatečnou odpovědí na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze a rasou (asijská *versus* neasijská). Vliv těchto kovariát byl v rámci ± 20 % typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariát úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabu významný vliv.

Regulace enzymů cytochromu P450

Ve studii *in vitro* byly hodnoceny účinky IL-12 nebo IL-23 na regulaci enzymů cytochromu P450 na lidských hepatocytech, což ukázalo, že IL-12 a/nebo IL-23 v koncentracích v séru 10 ng/ml nemění aktivitu lidských enzymů cytochromu P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity po opakovaném podání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (tj. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na makacích jávských nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců ani vrozené vady nebo vývojová toxicita. Při použití analogické protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

Ve studiích na zvířatech byly hladiny dávek přibližně až 45násobně vyšší než nejvyšší ekvivalent dávek určených k podání pacientům s psoriázou a výsledné vrcholové koncentrace v séru opic byly více než 100násobně vyšší, než vrcholové koncentrace, které byly pozorované u člověka.

Studie karcinogenity nebyly s ustekinumabem provedeny z důvodu nedostatku vhodných modelů pro protilátku, která zkříženě nereaguje s IL-12/23 p40 u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu (E 385)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými

léčivými přípravky. Přípravek IMULDOSA se smí ředit pouze roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Přípravek IMULDOSA se nesmí podávat současně stejnou intravenózní linkou s dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Chraňte před mrazem.

Po naředění byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C nebo 7 dní při teplotě 5 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, přičemž obvykle nesmí přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud se naředění neprovádělo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

26 ml roztoku ve 30ml injekční lahvičce ze skla třídy I uzavřené potahovanou zátkou z butylové pryže. Přípravek IMULDOSA je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S roztokem přípravku IMULDOSA v injekční lahvičce se nesmí třepat. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizorodé částice.

Ředění

Přípravek IMULDOSA koncentrát pro infuzní roztok musí být naředěn a připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

1. Na základě tělesné hmotnosti pacienta vypočítejte dávku a počet injekčních lahviček přípravku IMULDOSA, který bude potřeba (viz bod 4.2, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku IMULDOSA obsahuje 130 mg ustekinumabu. Používejte pouze úplné injekční lahvičky přípravku IMULDOSA.
2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), který odpovídá přidávanému objemu přípravku IMULDOSA, a zlikvidujte jej. (Na jednu potřebnou injekční lahvičku přípravku IMULDOSA odstraňte 26 ml roztoku chloridu sodného, na 2 injekční lahvičky odstraňte 52 ml, na 3 injekční lahvičky odstraňte 78 ml, na 4 injekční lahvičky odstraňte 104 ml).
3. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku IMULDOSA a přidejte je do 250ml infuzního vaku. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud jsou pozorovatelné viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizorodé částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do 24 hodin od naředění v infuzním vaku.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogeenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).

7. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1872/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMULDOSA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

IMULDOSA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

IMULDOSA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

IMULDOSA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA z myši myelomové buněčné linie.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna jednotka objemu obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80, což odpovídá 0,02 mg v jedné 45mg dávce.

Jedna jednotka objemu obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80, což odpovídá 0,04 mg v jedné 90mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

IMULDOSA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekční roztok)

IMULDOSA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekční roztok)

Roztok je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

Přípravek IMULDOSA je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, methotrexátu (MTX) nebo PUVA (psoralen a ultrafialové záření A), nebo kteří tyto léčby netolerují nebo jsou u nich kontraindikovány (viz bod 5.1).

Plaková psoriáza u pediatrické populace

Přípravek IMULDOSA je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dětských a dospívajících pacientů ve věku 6 let a starších, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo netolerují jiné systémové léčby nebo fototerapii (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek IMULDOSA, samostatně nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na předchozí léčbu nebiologickými chorobu

modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD; *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) nebyla dostatečná (viz bod 5.1).

Crohnova choroba

Přípravek IMULDOSA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nebyla dostatečná nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo tito pacienti léčbu netolerovali nebo jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek IMULDOSA je určen k použití pod vedením a dohledem lékaře, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, pro které je přípravek IMULDOSA indikován.

Dávkování

Plaková psoriáza

Doporučené dávkování přípravku IMULDOSA je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů.

U pacientů, u kterých se nedostaví odpověď na léčbu do 28 týdnů, je nutno zvážit ukončení léčby.

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg

U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je počáteční dávka 90 mg subkutánně, následovaná dávkou 90 mg o 4 týdny později a dále pak v intervalu 12 týdnů. U těchto byla dávka 45 mg také účinná, ale s dávkou 90 mg byla u těchto pacientů vyšší účinnost (viz bod 5.1, tabulka 3).

Psoriatická artritida (PsA)

Doporučené dávkování přípravku IMULDOSA je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů. Alternativně může být u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg použita dávka 90 mg.

U pacientů, u kterých se nedostaví odpověď na léčbu do 28 týdnů, je nutno zvážit ukončení léčby.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Pro starší pacienty není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl ustekinumab studován, a proto nemůže být dáno žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu u dětí s psoriázou mladších 6 let nebo u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let nebyla stanovena.

Plaková psoriáza u pediatrické populace (6 let a starší)

Doporučená dávka přípravku IMULDOSA u pediatrické populace s tělesnou hmotností vyšší než 60 kg je uvedena níže (tabulka 1). Přípravek IMULDOSA se má podávat v týdnu 0 a 4 a pak dále každých 12 týdnů.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku IMULDOSA u pediatrické populace s psoriázou

Tělesná hmotnost v době dávkování	Doporučená dávka
< 60 kg*	-
$\geq 60 - \leq 100$ kg	45 mg

> 100 kg	90 mg
* Přípravek IMULDOSA není k dispozici pro pacienty, kteří vyžadují nižší než plnou 45mg dávku. Pokud je vyžadována jiná dávka, mají se použít jiné přípravky obsahující ustekinumab, které takovou možnost nabízejí.	

Pro přípravek IMULDOSA neexistuje žádná forma dávky, která by u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 60 kg umožňovala dávkování podle tělesné hmotnosti. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 60 kg má být dávkování přesně stanoveno na základě mg/kg s použitím jiného přípravku obsahujícího ustekinumab, 45mg injekční roztok v lahvičkách, který poskytuje dávkování podle tělesné hmotnosti.

U pacientů, u kterých se nedostaví odpověď na léčbu do 28 týdnů, je nutno zvážit ukončení léčby.

Crohnova choroba

V léčebném režimu se první dávka přípravku IMULDOSA podává intravenózně. Ohledně dávkování intravenózního režimu viz bod 4.2 SmPC přípravku IMULDOSA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok.

K prvnímu subkutánnímu podání 90 mg přípravku IMULDOSA musí dojít v 8. týdnu po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů.

Pacienti, kteří v 8 týdnech nevykazují dostatečnou terapeutickou odpověď po první subkutánní dávce, mohou v této době dostat druhou subkutánní dávku (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých dojde ke ztrátě odpovědi na léčbu při dávkování jednou za 12 týdnů, mohou mít prospěch ze zvýšené frekvence podávání každých 8 týdnů (viz bod 5.1, bod 5.2).

Pacienti mohou následně obdržet dávku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů na základě klinického zhodnocení (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo 16 týdnů po přechodu na udržovací dávku každých 8 týdnů, je nutno zvážit ukončení léčby.

Během léčby přípravkem IMULDOSA lze nadále podávat imunomodulátory a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří na léčbu přípravkem IMULDOSA odpověděli, lze kortikosteroidy v souladu se standardem léčby snížit nebo vysadit.

Pokud se při Crohnově chorobě léčba přeruší, je obnovení léčby subkutánním podáváním každých 8 týdnů bezpečné a účinné.

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších pacientů není úprava dávkování nutná (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl ustekinumab studován, a proto nemůže být dáno žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

45mg a 90mg předplněné injekční stříkačky přípravku IMULDOSA jsou určeny pouze k subkutánní injekci. Je-li to možné, nemají být jako místa vpichu injekce používány oblasti kůže postižené psoriázou.

Po náležitém zacvičení v technice subkutánní aplikace, a pokud to lékař uzná za vhodné, si mohou přípravek IMULDOSA aplikovat sami pacienti nebo jejich pečovatelé. U těchto pacientů má však lékař zajistit náležitou kontrolu. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby si injikovali předepsané množství přípravku IMULDOSA podle návodu uvedeného v příbalové informaci. Podrobné návody pro aplikaci jsou uvedeny v příbalové informaci.

Návod pro přípravu a zvláštní opatření pro zacházení jsou uvedena v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významná aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Ustekinumab může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. V klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou byly u pacientů léčených ustekinumabem pozorovány závažné bakteriální, mykotické a virové infekce (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané virem *herpes simplex 2*) a parazitárních infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

Pokud se uvažuje o podávání přípravku IMULDOSA pacientům s chronickou infekcí nebo pacientům, kteří mají v anamnéze rekurentní infekce, je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby přípravkem IMULDOSA musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Přípravek IMULDOSA nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku IMULDOSA. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčba, je před zahájením léčby přípravkem IMULDOSA nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti léčení přípravkem IMULDOSA musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky a projevy aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou příznaky a projevy připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek IMULDOSA nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

Imunosupresiva jako ustekinumab mají potenciál zvyšovat riziko malignit. U některých pacientů, kteří dostávali ustekinumab v klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a mimokožní malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčeni jinými biologickými přípravky.

Nebyla provedena žádná hodnocení, do kterých by byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu malignita objevila. Proto, pokud se uvažuje o použití přípravku IMULDOSA, musí se u těchto pacientů postupovat se zvýšenou opatrností.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, mají být sledováni pro výskyt kožního nádoru (viz bod 4.8).

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Systémové reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, v některých případech několik dní po léčbě. Vyskytly se anafylaktické reakce a angioedém. Jestliže se objeví anafylaktická nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a aplikace přípravku IMULDOSA přerušena (viz bod 4.8).

Respirační reakce

Během používání ustekinumabu po uvedení na trh byly hlášeny případy alergické alveolitidy, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit odpovídající léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v peregistrační observační studii ustekinumabu byly pozorovány kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Během léčby ustekinumabem je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem IMULDOSA. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyly provedeny specifické studie. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba přípravkem IMULDOSA vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Pacienti používající přípravek IMULDOSA mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

Dlouhodobá léčba ustekinumabem nepotlačuje humorální imunitní reakce na polysacharidové vakcíny proti pneumokokům nebo vakcíny proti tetanu (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku IMULDOSA nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstoupili alergenovou imunoterapii. Není známo, zda může ustekinumab ovlivnit alergenovou imunoterapii.

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erythrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všimnout příznaků erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem IMULDOSA má být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy onemocnění souvisejících s lupusem včetně kožního lupusu erythematodu a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly v klinických studiích ve schválených indikacích v účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku 65 let a starších léčených ustekinumabem pozorovány velké rozdíly, nicméně počet pacientů ve věku 65 let a starších nebyl dostačující k určení, zda reagují odlišně ve srovnání s mladšími pacienty. Vzhledem k tomu, že u starší populace obecně existuje vyšší riziko infekce, je při léčbě starších osob nutná zvýšená opatrnost.

Obsah polysorbátu

Přípravek IMULDOSA obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jedné jednotce objemu, což odpovídá 0,02 mg v jedné 45mg dávce.

Přípravek IMULDOSA obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 v jedné jednotce objemu, což odpovídá 0,04 mg v jedné 90mg dávce.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem IMULDOSA.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u člověka. V populační farmakokinetické analýze hodnocení fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnujících paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. U pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo předchozí expozicí látkám proti TNF-α u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebyla farmakokinetika ustekinumabu současným podáváním MTX, nesteroidních antiflogistik, merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů ovlivněna.

Výsledky studie *in vitro* nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologických nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Prospektivně shromážděná data získaná ze středně velkého počtu těhotenství po expozici ustekinumabu se známými výsledky, zahrnující více než 450 těhotenství exponovaných během prvního trimestru, nenaznačují zvýšené riziko závažných vrozených malformací u novorozenců.

Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Dostupné klinické zkušenosti jsou však omezené. Podávání přípravku IMULDOSA v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru novorozenců/kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Kojení

Omezené údaje z publikované literatury naznačují, že ustekinumab se ve velmi malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda je ustekinumab po požití absorbován do organismu. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků u novorozenců/kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby přípravkem IMULDOSA a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu přípravkem IMULDOSA, učiněno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Účinky ustekinumabu na fertilitu u člověka nebyly hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IMULDOSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 5 %) v kontrolovaných obdobích psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby u dospělých v klinických studiích s ustekinumabem byly nazofaryngitida a bolest

hlavy. Většina z nich byla považována za mírné a nevyžadovala nutnost přerušení léčby v klinické studii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl zaznamenán u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 hodnoceních fáze 2 a fáze 3 u 6 709 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou a 1 749 s Crohnovou chorobou). To zahrnuje expozici ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií po dobu nejméně 6 měsíců nebo 1 roku (4 577, resp. 3 253 pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou) a expozici nejméně 4 nebo 5 let (1 482, resp. 838 pacientů s psoriázou).

V tabulce 2 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Velmi vzácné ($< 1/10\,000$), Není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: kongesce nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: pruritus Méně časté: pustulózní psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematoses
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, induraci, otok a pruritus), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou byly poměry infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobné. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období četnost infekce 1,36/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou, představujících expozici 11 581 pacientoroků u 6 709 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 rok; 1,1 roku ve studiích psoriatických onemocnění a 0,6 roku u Crohnovy choroby. Četnost infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,91/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (199 závažných infekcí na 11 581 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

V klinických studiích nedošlo u pacientů s latentní tuberkulózou, kteří byli souběžně léčeni izoniazidem, k rozvoji tuberkulózy.

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient za 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient za 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 u placebem léčených pacientů (2 pacienti za 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou, představujících expozici 11 561 pacientoroků u 6 709 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 rok; 1,1 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním a 0,6 roku u Crohnovy choroby. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 62 pacientů ze sledovaného období 11 561 pacientoroků (incidence 0,54 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná míra incidence = 0,93 [95 % interval spolehlivosti: 0,71; 1,20], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, kolorektální karcinom, melanom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,49 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (56 pacientů na 11 545 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s bazaliomem v porovnání se spinocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

Během kontrolovaných období v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy s ustekinumabem byly vyrážka a kopřivka pozorovány každá u < 1 % pacientů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s plakovou psoriázou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou. První studie byla provedena u pacientů ve věku od 12 do 17 let léčených po dobu až 60 týdnů a druhá studie byla provedena u 44 pacientů ve věku 6 až 11 let

lčených po dobu až 56 týdnů. Obecně platí, že nežádoucí účinky hlášené v těchto dvou studiích s údaji o bezpečnosti získávanými po dobu až 1 roku byly podobné těm, které byly pozorovány u dospělých s plakovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Jednotlivé dávky až do 6 mg/kg podávané intravenózně v klinických studiích nebyly omezeny toxicitou. V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat jakékoli příznaky nebo projevy nežádoucích účinků a okamžitě zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC05.

Přípravek IMULDOSA je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, která se specificky váže na sdílenou proteinovou podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23 p40. Ustekinumab inhibuje biologickou aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že brání podjednotce p40 těchto cytokinů v navázání na receptorový protein IL-12R β 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R β 1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými antigen prezentujícími buňkami, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a řídí diferenciaci CD4⁺ T buněk směrem k T helper 1 (Th1) fenotypu, IL-23 indukuje cestu T helper 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

Vazbou na sdílenou podjednotku IL-12 a IL-23 p40 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby přes přerušení drah cytokinů Th1 a Th17, které jsou hlavní pro patologii těchto onemocnění.

U pacientů s Crohnovou chorobou vedla během indukční fáze léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu, a tato snížení se během udržovací fáze zachovala. CRP byl hodnocen v průběhu prodloužení studie a obecně se snížení pozorovaná během udržovací fáze udržela do 252. týdne.

Imunizace

Během dlouhodobé rozšířené studie psoriázy 2 (PHOENIX 2) dospělí pacienti, kteří byli léčeni minimálně 3,5 roku ustekinumabem, měli podobné reakce protilátek na pneumokokové polysacharidy a tetanové vakcíny jako kontrolní skupina pacientů s nesesystémovou léčbou psoriázy. Procenta dospělých pacientů, u kterých se rozvinuly ochranné hladiny pneumokokových a tetanových

protilátek, a protilátkové titry byly podobné u pacientů léčených ustekinumabem i u kontrolních pacientů.

Klinická účinnost

Plaková psoriáza (dospělí)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 1 996 pacientů ve dvou randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu. Navíc byl v randomizované, pro hodnotitele zaslepené, aktivně kontrolované studii porovnáván ustekinumab a etanercept u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří měli nedostatečnou odpověď na léčbu, netolerovali léčbu nebo měli kontraindikaci na léčbu cyklosporinem, MTX nebo PUVA.

V Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. 53 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, netolerovalo ji nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 byli převedeni na ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg), který pak dostávali každých 12 týdnů. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu PASI 75 (PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*, tj. relativní zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každý 12. týden ustekinumab nebo placebo (tj. léčba byla vysazena). U pacientů, kteří byli při opětovné randomizaci v týdnu 40 zařazeni do placebové skupiny, bylo podávání ustekinumabu v původním dávkovacím režimu znovu zahájeno poté, když u nich došlo k nejméně k 50% ztrátě jejich zlepšení PASI skóre docíleného ve 40. týdnu. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

V Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2) bylo hodnoceno 1 230 pacientů. 61 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, netolerovalo ji nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4, a dále dostali další dávku v týdnu 16. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 byli převedeni na ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg). Po prvním podání studované léčby byli všichni pacienti sledováni po dobu až 52 týdnů.

V Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) bylo hodnoceno 903 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, u kterých byla nedostatečná odpověď na jinou systémovou léčbu, netolerovali ji, či u nich byla kontraindikována. V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ustekinumabu a etanerceptu. Během 12týdenní aktivně kontrolované části této studie byli pacienti randomizováni do skupiny s etanerceptem (50 mg dvakrát týdně), s dávkou 45 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4, nebo s dávkou 90 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4.

V Psoriatickém hodnocení 1 a 2 byly charakteristiky výchozího stavu onemocnění konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18, mediánem výchozí *Body Surface Area* (BSA) ≥ 20 a mediánem DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) mezi 10 až 12. Přibližně jedna třetina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 1) a jedna čtvrtina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejná tíže onemocnění byla pozorována také v Psoriatickém hodnocení 3.

Primárním cílovým parametrem v těchto hodnoceních byl poměr pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli odpovědi PASI 75 ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 3 a 4).

Tabulka 3: Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) a Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2)

	Týden 12 2 dávky (Týden 0 a Týden 4)			Týden 28 3 dávky (Týden 0, Týden 4 a Týden 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriatické hodnocení 1					
Počet randomizovaných pacientů	255	255	256	250	243
Odpověď PASI 50, n (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
Odpověď PASI 75, n (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
Odpověď PASI 90, n (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA ^b vyhojení nebo minimální léze, n (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Odpověď PASI 75, n (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	89	87	92	86	90
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Psoriatické hodnocení 2					
Počet randomizovaných pacientů	410	409	411	397	400
Odpověď PASI 50, n (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
Odpověď PASI 75, n (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
Odpověď PASI 90, n (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA ^b vyhojení nebo minimální léze, n (%)	18(4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Odpověď PASI 75, n (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	120	112	121	110	119
Odpověď PASI 75, n (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

^a p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s placebem (PBO).

^b PGA = Celkové hodnocení lékařem (Physician Global Assessment)

Tabulka 4: Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) v Týdnu 12

	Psoriatické hodnocení 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	Ustekinumab 2 dávky (Týden 0 a Týden 4)	
		45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	347	209	347
Odpověď PASI 50, n (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
Odpověď PASI 75, n (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
Odpověď PASI 90, n (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PGA vyhojení nebo minimální léze, n (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a

Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75, n (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	96	58	103
Odpověď PASI 75, n (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a $p < 0,001$ pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.

^b $p = 0,012$ pro ustekinumab 45 mg ve srovnání s etanerceptem.

V Psoriatickém hodnocení 1 bylo přetrvání PASI 75 signifikantně lepší při kontinuální léčbě ve srovnání s vysazením léčby ($p < 0,001$). Podobné výsledky byly pozorovány s každou dávkou ustekinumabu. V 1. roce (týdnu 52) bylo jako PASI 75 respondéři vyhodnoceno 89 % pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a 63 % pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby) ($p < 0,001$). V 18 měsících (týdnu 76) bylo jako PASI 75 respondéři vyhodnoceno 84 % pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a 19 % pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby). V 3. roce (týdnu 148) bylo jako PASI 75 respondéři vyhodnoceno 82 % pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou. V 5. roce (týdnu 244) bylo jako PASI 75 respondéři vyhodnoceno 80 % pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou.

U pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s placebem, u kterých byla po ztrátě ≥ 50 % původního zlepšení PASI znovu zahájena jejich původní léčba ustekinumabem, bylo během 12 týdnů po opětovném zahájení léčby znovu dosaženo zlepšení na PASI 75 u 85 %.

V Psoriatickém hodnocení 1 bylo v týdnu 2 a v týdnu 12 v každé skupině léčené ustekinumabem prokázáno, ve srovnání s placebem, významné zlepšení DLQI od výchozího stavu. Zlepšení se udrželo do týdne 28. Podobně bylo významné zlepšení pozorováno v Psoriatickém hodnocení 2 v týdnech 4 a 12 a udrželo se do týdne 24. V Psoriatickém hodnocení 1 bylo oproti placebu v každé skupině léčené ustekinumabem významné zlepšení psoriázy nehtů (*Nail Psoriasis Severity Index*), souhrnných skóre fyzické a mentální složky SF-36 a ve svědění dle *Visual Analogue Scale* (VAS). V Psoriatickém hodnocení 2 bylo také v každé skupině léčené ustekinumabem, ve srovnání s placebem, významné zlepšení *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) a *Work Limitations Questionnaire* (WLQ).

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)

Bylo prokázáno, že ustekinumab zlepšuje známky a příznaky, fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života a redukuje rychlost progresu periferního poškození kloubů u dospělých pacientů s aktivní PsA.

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných hodnoceních u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). U pacientů v těchto hodnoceních byla zjištěna PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez známek revmatoidních uzlíků (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), distálního interfalangeálního postižení (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Přes 70 % a 40 % pacientů v obou hodnoceních mělo na počátku entezitidu, resp. daktylitidu. Pacienti byli randomizováni do skupin: dostali subkutánně dávku 45 mg nebo 90 mg ustekinumabu nebo placebo v týdnu 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů (q12w). Přibližně 50 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek MTX (≤ 25 mg/týden).

V hodnocení PsA 1 (PSUMMIT I) a hodnocení PsA 2 (PSUMMIT II) bylo 80 %, resp. 86 % pacientů dříve léčených DMARD. V hodnocení 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF- α . V hodnocení 2 byla většina pacientů (58 %, $n = 180$) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF- α , přičemž u více než 70 % z nich byla v jakémkoli čase trvání hodnocení léčba anti-TNF- α pozastavena na základě nedostatečné účinnosti nebo netolerance.

Známky a příznaky

Léčba ustekinumabem vedla k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpovědi odpovídající *American College of Rheumatology* (ACR) 20. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5 níže.

Tabulka 5: Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v hodnocení psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a hodnocení 2 (PSUMMIT II) ve 24. týdnu

	Hodnocení psoriatické artritidy 1			Hodnocení psoriatické artritidy 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	206	205	204	104	103	105
Odpověď ACR 20, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
Odpověď ACR 50, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
Odpověď ACR 70, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
Počet pacientů ≥ 3 % BSA ^d	146	145	149	80	80	81
Odpověď PASI 75, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
Odpověď PASI 90, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Kombinovaná odpověď PASI 75 a ACR 20, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
Počet pacientů ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpověď ACR 20, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA ^d	105	105	111	54	58	57
Odpověď PASI 75, n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Počet pacientů > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpověď ACR 20, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA ^d	41	40	38	26	22	24
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Počet pacientů s počátečním postižením kůže psoriázou ≥ 3 % BSA

Odpovědi ACR 20, 50 a 70 se nadále zlepšovaly nebo byly zachovány až do 52. týdne (hodnocení PsA 1 a 2) a 100. týdne (hodnocení PsA 1). V hodnocení PsA 1 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 ve 100. týdnu u 57 % (45 mg) resp. 64 % (90 mg) pacientů. V hodnocení PsA 2 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 v 52. týdnu u 47 % (45 mg) resp. 48 % (90 mg) pacientů.

Procento pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu změněné míry odpovědi PsA (PsARC), bylo u skupin s ustekinumabem také významně vyšší v porovnání s placebem. Odpovědi PsARC byly udrženy až do 52. a 100. týdne. Ve skupině pacientů s dominující symptomatologií spondylitida s periferní artritidou a léčených ustekinumabem, došlo ve 24. týdnu ke zlepšení skóre *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) o 50 % a 70 % v porovnání s placebem.

Odpovědi pozorované u skupin léčených ustekinumabem byly podobné u pacientů užívajících a neužívajících současně MTX a byly udrženy až do 52. a 100. týdne. U pacientů dříve léčených anti-TNF- α přípravky, kteří dostávali ustekinumab, bylo dosaženo větší odpovědi ve 24. týdnu, než u pacientů užívajících placebo (odpověď ACR 20 v týdnu 24 u dávky 45 mg a 90 mg byla 37 % resp. 34 %, ve srovnání s placebem 15 %, $p < 0,05$) a odpovědi byly udrženy až do 52. týdne.

V hodnocení PsA1 u pacientů s entezitidou a daktylitidou na počátku bylo významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy pozorováno ve 24. týdnu ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem. V hodnocení PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a skóre numerického zlepšení (statisticky nevýznamného) daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v dávce 90 mg ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

RTG odpověď

Strukturální poškození jak rukou tak chodidel bylo vyjádřeno jako souhrnná změna skóre podle Van der Heijdeové - Sharpa (vdH - S skóre) upraveného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních kloubů rukou, ve srovnání s výchozím stavem. Byla provedena pre-specifikovaná integrovaná analýza kombinující data od 927 pacientů v obou hodnoceních PsA 1 a 2. Ustekinumab prokázal statisticky významné snížení rychlosti progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem, měřeno pomocí změny od výchozího stavu do 24. týdne v souhrnném modifikovaném skóre vdH – S (průměr $\pm$ SD skóre byl $0,97 \pm 3,85$ ve skupině s placebem ve srovnání s $0,40 \pm 2,11$ a $0,39 \pm 2,40$ ve skupině s ustekinumabem v dávce 45 mg ($p < 0,05$) resp. 90 mg ($p < 0,001$)). Tento účinek byl veden hodnocením PsA 1. Účinek byl považován za prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. (integrovaná analýza) a 100. týdne (hodnocení PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při hodnocení pomocí dotazníku *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI). Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení $\geq 0,3$ v HAQ-DI skóre od výchozí hodnoty bylo také významně vyšší ve skupinách s ustekinumabem ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu, které bylo udrženo až do 52. a 100. týdne. Ve studii PsA 2 došlo k významnému zlepšení skóre *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body FACIT -F) bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou (informace použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Plaková psoriáza u pediatrické populace

Bylo prokázáno, že ustekinumab zlepšuje známky a příznaky a kvalitu života související se zdravím u pediatrických pacientů s plakovou psoriázou ve věku 6 let a starších.

Dospívající pacienti (12 až 17 let)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena v 3 multicentrické randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 3 (CADMUS) u 110 pediatrických pacientů ve

věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou. Pacienti byli randomizováni a dostávali buď placebo (n = 37) nebo doporučenou dávku ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 36) nebo polovinu doporučené dávky ustekinumabu (n = 37) ve formě subkutánní injekce v týdnu 0 a 4 s následnou dávkou každých 12 týdnů (q12w). Ve 12. týdnu byli pacienti převedeni z placeba na ustekinumab.

Do studie byli zařazeni pacienti s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 a postižením alespoň 10 % BSA, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii. Přibližně 60 % pacientů mělo předchozí konvenční systémovou terapii nebo fototerapii. Přibližně 11 % pacientů mělo předchozí biologickou léčbu.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre PGA „čisté“ (0) nebo „minimální“ (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90, změnu oproti výchozí hodnotě v *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), změnu oproti výchozí hodnotě v celkovém měřítku skóre v PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) ve 12. týdnu. Subjekty léčené ustekinumabem dosáhly ve 12. týdnu signifikantního zlepšení psoriázy a kvality života související se zdravím ve srovnání s placebem (tabulka 6).

Účinnost hodnoceného přípravku byla sledována po prvním podání u všech pacientů po dobu 52 týdnů. Podíl pacientů se skóre PGA „čisté“ (0) nebo „minimální“ (1) a podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75, ukázal rozdíl mezi skupinou léčenou ustekinumabem a placebem při první návštěvě ve 4. týdnu s dosažením maxima ve 12. týdnu. Zlepšení PGA, PASI, CDLQI a PedsQL bylo udrženo do 52. týdne (tabulka 6).

Tabulka 6: Souhrn primárních a sekundárních cílových parametrů v týdnu 12 a 52

Studie psoriázy u pediatrické populace (CADMUS) (věk 12 – 17)			
	Týden 12		Týden 52
	Placebo	Doporučená dávka ustekinumabu	Doporučená dávka ustekinumabu
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomizovaní pacienti	37	36	35
PGA			
PGA „čisté“ (0) nebo „minimální“ (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
PGA „čisté“ (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
PASI			
PASI 75 respondéři	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
PASI 90 respondéři	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
PASI 100 respondéři	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) ^a	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI 0 nebo 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)
PedsQL			
Změna oproti výchozí hodnotě Průměr (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI je dermatologická pomůcka k posouzení vlivu kožních potíží na kvalitu života související se zdravím u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 znamená žádný účinek na kvalitu života dítěte.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL je obecná metoda využívaná ke stanovení kvality života u dětí a dospívajících. Pro skupiny s placebem ve 12. týdnu n = 36.

^e p = 0,028

V placebem kontrolovaném období během 12 týdnů byla účinnost u obou hodnocených skupin s doporučenou dávkou a polovinou doporučené dávky v primárním cílovém parametru (69,4 %, resp. 67,6 %) obecně srovnatelná, i když existuje důkaz o odpovědi na dávku pro vyšší úroveň kritérií účinnosti (např. PGA „čisté“ (0), PASI 90). Po 12. týdnu byla účinnost obecně vyšší a lépe udržována ve skupině s doporučenou dávkou oproti skupině s polovinou doporučené dávky, ve které byl častěji

pozorován mírný pokles účinnosti ke konci každého 12týdenního dávkovacího intervalu. Bezpečnostní profil doporučených dávek a polovin doporučených dávek byl srovnatelný.

Děti (6 až 11 let)

Účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 44 pediatrických pacientů ve věku 6 až 11 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou v otevřené, jednoramenné, multicentrické studii fáze 3 (CADMUS Jr.). Pacienti byli léčeni doporučenou dávkou ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 44) podanou subkutánní injekcí v týdnu 0 a 4 s následnými aplikacemi každých 12 týdnů.

Do studie byli zařazeni pacienti s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 a postižením alespoň 10 % BSA, kteří byli kandidáty na systémovou léčbu nebo fototerapii. Přibližně 43 % pacientů byla předtím vystavena konvenční systémové léčbě nebo fototerapii. Přibližně 5 % pacientů bylo předtím vystaveno biologickým léčivům.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre PGA „čisté“ (0) nebo „minimální“ (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90, a změnu výchozích hodnot *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) ve 12. týdnu. Ve 12. týdnu vykazovaly subjekty léčené ustekinumabem klinicky významná zlepšení psoriázy a se zdravím související kvality života (tabulka 7).

Všichni pacienti byli sledováni z hlediska účinnosti po dobu až 52 týdnů po prvním podání hodnoceného léčiva. Podíl pacientů, kteří měli ve 12. týdnu skóre PGA „čisté“ (0) nebo „minimální“ (1), byl 77,3 %. Účinnost (definovaná jako PGA 0 nebo 1) byla pozorována již při první návštěvě po zařazení ve 4. týdnu, přičemž podíl subjektů, které dosáhly skóre PGA 0 nebo 1, se do 16. týdne zvýšil a poté zůstal do 52. týdne relativně stabilní. Zlepšení PGA, PASI a CDLQI byla udržena do 52. týdne (tabulka 7).

Tabulka 7: Souhrn primárních a sekundárních cílových parametrů ve 12. a 52. týdnu

Studie psoriázy u pediatrické populace (CADMUS Jr.) (věk 6-11 let)		
	12. týden	52. týden
	Doporučená dávka ustekinumabu	Doporučená dávka ustekinumabu
	n (%)	n (%)
Zařazení pacienti	44	41
PGA		
PGA „čisté“ (0) nebo „minimální“ (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA „čisté“ (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75 respondéři	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90 respondéři	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100 respondéři	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Pacienti s výchozí CDLQI > 1	(n = 39)	(n = 36)
CDLQI 0 nebo 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: CDLQI je dermatologická pomůcka k posouzení vlivu postižení kůže na kvalitu života související se zdravím u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 znamená žádný účinek na kvalitu života dítěte.

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (skóre *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývojový program sestával ze dvou 8týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a UNITI-2), následovaných 44týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány až do konce 8. týdne. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jedním intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2 SmPC přípravku IMULDOSA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placebo.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF- α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí léčba anti-TNF- α a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí léčby anti-TNF- α . V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % odpovědělo, ale následně u nich došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % léčbu anti-TNF- α netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž nebyli dosud léčeni anti-TNF- α (68,6 %) nebo dříve léčbu anti-TNF- α dostali, ale ta u nich neselhala (31,4 %).

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 8). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 8: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo n = 247	Doporučená dávka ustekinumabu n = 249	Placebo n = 209	Doporučená dávka ustekinumabu n = 209
Klinická remise, 8. týden	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

70 bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů

* Selhání anti-TNF- α

** Selhání konvenční terapie

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržovací studie (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientů, kteří ve studiích UNITI-1 a UNITI-2 v 8. týdnu po indukci ustekinumabem dosáhli 100bodové klinické odpovědi. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené subkutánním udržovacím režimem buď dávkou 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebem po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2).

V porovnání se skupinou s placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ustekinumabem (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávky)

	Placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129 [†]
Klinická remise	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpověď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kteří vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kteří dosud nebyli léčeni anti-TNF- α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kteří vstoupili ze studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny s placebem.

[†] Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100 bodové klinické odpovědi na ustekinumab

[‡] Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF- α

[§] Pacienti, kteří byli vůči léčbě anti-TNF- α refrakterní nebo ji netolerovali

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálně významný (p < 0,05)

Ve studii IM-UNITI 29 ze 129 pacientů si při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu na každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako CDAI skóre $\geq$ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o $\geq$ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování dosáhlo klinické remise ve 41,4 % případů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostali v tu dobu dávku 90 mg ustekinumabu subkutánní injekcí.

O osm týdnů později dosáhlo 50,5 % pacientů klinické odpovědi a nadále dostávalo každých 8 týdnů udržovací dávku; z těchto pacientů, kteří pokračovali na udržovací dávce, si ve 44. týdnu většina odpověď udržela (68,1 %) a dosáhla remise (50,2 %), a to v podílech, které byly podobné podílům u pacientů, kteří na indukci ustekinumabem na začátku odpověděli.

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny s placebem, u 51 následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávali každých 8 týdnů dávku 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů 16 týdnů po obdržení první subkutánní dávky ustekinumabu 70,6 % dosáhlo klinické odpovědi a 39,2 % dosáhlo klinické remise.

Pacienti, kteří v IM-UNITI studii dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne pro obě skupiny pacientů, těch kteří selhali na TNF-terapiích a těch kteří selhali na konvenčních terapiích.

U pacientů s Crohnovou chorobou nebyla v tomto prodloužení studie s léčbou trvající až 5 let identifikována žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopie

U 252 pacientů s vhodnou výchozí endoskopickou aktivitou nemoci byl v podstudii hodnocen endoskopický vzhled sliznice. Primárním cílovým parametrem byla změna výchozího skóre *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD), což je složené skóre sledující 5 ileo-kolonických segmentů na přítomnost/velikost vředů, podíl slizničního povrchu potaženého vředy, podíl slizničního povrchu postiženého jakoukoli jinou lézí a přítomnost/typ zúžení/striktur. V 8. týdnu, po jediné intravenózní indukční dávce, byla změna skóre SES-CD větší ve skupině léčené ustekinumabem (n = 155, průměrná hodnota změny = -2,8), než ve skupině s placebem (n = 97, průměrná hodnota změny = -0,7, p = 0,012).

Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími píštělemi při vstupu do studie (8,8 %; n = 26), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů reakce píštěle (definováno jako ≥ 50 % snížení výchozích hodnot počtu odtékajících píštělí z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5 %) pacienti exponovanými placebu.

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) a SF-36. V 8. týdnu vykázali v porovnání s placebem pacienti léčení ustekinumabem statisticky významně vyšší a klinicky významné zlepšení celkového skóre IBDQ a dotazníku SF-36 *Mental Component Summary Score* v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a dotazníku SF-36 *Physical Component Summary Score* ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem. Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance a sníženou účinností ustekinumabu, kromě pacientů s Crohnovou chorobou, kde snížení účinnosti nebylo pozorováno. Není žádná viditelná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Crohnovou chorobou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Medián doby dosažení maximální koncentrace v séru (t_{max}) byl 8,5 dne po jednorázové subkutánní dávce 90 mg aplikované zdravým jedincům. Mediány hodnot t_{max} ustekinumabu po subkutánním podání jedné dávky 45 mg, nebo 90 mg pacientům s psoriázou byly srovnatelné s hodnotami nalezenými u zdravých jedinců.

Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou odhadnuta na 57,2 %.

Distribuce

Medián hodnoty distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání pacientům s psoriázou byl mezi 57 až 83 ml/kg.

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg.

Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s psoriázou, s psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou přibližně 3 týdny. Napříč všemi hodnoceními u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů.

V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem (V/F) 15,7 l. CL/F ustekinumabu nebyla ovlivněna pohlavím. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že u pacientů s pozitivním testem na přítomnost protilátek proti ustekinumabu, byla tendence k vyšší clearance ustekinumabu.

Linearita dávek

U pacientů s psoriázou stoupala systémová expozice ustekinumabu (C_{max} a AUC) přibližně proporcionálně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg nebo po jednorázovém subkutánním podání dávek v rozmezí přibližně od 24 mg do 240 mg.

Jednorázová dávka versus opakované dávky

Časové profily koncentrace ustekinumabu v séru byly po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním podání dávky obvykle predikovatelné. U pacientů s psoriázou bylo po zahájení subkutánního dávkování v týdnu 0 a 4 a dále pak každý 12. týden ustáleného stavu koncentrací ustekinumabu v séru dosaženo do 28. týdne. Medián minimální koncentrace v ustáleném stavu byl v rozmezí od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) a od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Při subkutánním podávání ustekinumabu každých 12 týdnů nebyla v průběhu doby pozorována jeho kumulace v séru.

U pacientů s Crohnovou chorobou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Ustáleného stavu koncentrace ustekinumabu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián minimálních koncentrací v ustáleném stavu při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

V populační farmakokinetické analýze za použití údajů od pacientů s psoriázou bylo zjištěno, že tělesná hmotnost je nejvýznamnější proměnnou ovlivňující clearance ustekinumabu. Medián CL/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 55 %. Medián V/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 37 %. Mediány minimálních koncentrací ustekinumabu v séru byly u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (> 100 kg), kteří dostávali dávku 90 mg, srovnatelné s pacienty s nižší tělesnou hmotností (≤ 100 kg), kteří dostávali dávku 45 mg. Podobné výsledky byly získány z konfirmační populační farmakokinetické analýzy za použití údajů od pacientů s psoriatickou artritidou.

Úprava frekvence dávkování

U pacientů s Crohnovou chorobou měly na základě pozorovaných údajů a populačních farmakokinetických analýz randomizované subjekty, které ztratily odpověď na léčbu, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, které odpověď na léčbu neztratily. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti.

Zvláštní populace

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších pacientů nebyly specifické studie provedeny.

Farmakokinetika ustekinumabu byla obecně srovnatelná u pacientů s psoriázou asijského a neasijského původu.

U pacientů s Crohnovou chorobou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek na ustekinumab, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariáta ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí nedostatečnou odpovědí na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze a rasou (asijská *versus* neasijská). Vliv těchto kovariát byl v rámci ± 20 % typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariát úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabu významný vliv.

V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné účinky tabáku nebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 6 až 17 let léčené doporučenou dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti byly obecně srovnatelné s těmi jako u dospělých s psoriázou léčených dávkou pro dospělé. Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 12 až 17 let (CADMUS) léčené polovinou doporučené dávky stanovené na základě tělesné hmotnosti byly obecně nižší než u dospělých.

Regulace enzymů cytochromu P450

Ve studiích *in vitro* byly hodnoceny účinky IL-12 nebo IL-23 na regulaci enzymů cytochromu P450 na lidských hepatocytech, což ukázalo, že IL-12 a/nebo IL-23 v koncentracích v séru 10 ng/ml nemění aktivitu lidských enzymů cytochromu P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity po opakovaném podání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (tj. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na makacích jávských nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců ani vrozené vady nebo vývojová toxicita. Při použití analogické protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

Ve studiích na zvířatech byly hladiny dávek přibližně až 45násobně vyšší než nejvyšší ekvivalent dávek určených k podání pacientům s psoriázou a výsledné vrcholové koncentrace v séru opic byly více než 100násobně vyšší, než vrcholové koncentrace, které byly pozorované u člověka.

Studie karcinogenity nebyly s ustekinumabem provedeny z důvodu nedostatku vhodných modelů pro protilátku, která zkříženě nereaguje s IL-12/23 p40 u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

IMULDOSA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
2 roky.

IMULDOSA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
2 roky.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dnů v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do míst pro to určených na krabici. Datum likvidace nesmí překročit původní dobu použitelnosti vytištěnou na krabici. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nesmí se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije během uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do uplynutí původní doby použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

IMULDOSA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli o velikosti 29 gauge, prodlouženou oporou pro prsty a krytkou jehly s chráničem jehly z elastomeru a pevným plastovým chráničem jehly. Injekční stříkačka je vybavena automatickým chráničem jehly.

IMULDOSA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli o velikosti 29 gauge, prodlouženou oporou pro prsty a krytkou jehly s chráničem jehly z elastomeru a pevným plastovým chráničem jehly. Injekční stříkačka je vybavena automatickým chráničem jehly. Přípravek IMULDOSA je k dispozici v balení obsahujícím 1 předplněnou injekční stříkačku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztokem přípravku IMULDOSA v předplněné injekční stříkačce se nesmí třepat. Před subkutánním podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující. Tento vzhled není u bílkovinných roztoků neobvyklý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže má roztok změněnou barvu nebo je zakalený, nebo pokud jsou přítomny cizorodé částice. Před podáním je třeba nechat přípravek IMULDOSA přirozeně ohřát na pokojovou teplotu (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Přípravek IMULDOSA neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý roztok zbývajících v injekční stříkačce. Přípravek IMULDOSA je dodáván jako sterilní, jednorázová předplněná injekční stříkačka. Injekční stříkačka a jehla nesmí být nikdy použity opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1872/001

EU/1/24/1872/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

STgen Bio Co., Ltd
45, Jisikgiban-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon-si, Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (130 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IMULDOSA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
130 mg / 26 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní podání po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1872/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (130 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IMULDOSA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
130 mg / 26 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní podání po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1872/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU (45 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMULDOSA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

45 mg / 0,5 ml

1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Datum likvidace, pokud je přípravek uchováván při pokojové teplotě: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno období v délce až 30 dnů, avšak nepřesahující
původní dobu použitelnosti.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/24/1872/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IMULDOSA 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IMULDOSA 45 mg injekční roztok
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

45 mg / 0,5 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IMULDOSA 45 mg injekční roztok
ustekinumab
s.c.

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

45 mg / 0,5 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU (90 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMULDOSA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

90 mg / 1 ml

1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Datum likvidace, pokud je přípravek uchováván při pokojové teplotě: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno období v délce až 30 dnů, avšak nepřesahující
původní dobu použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1872/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

IMULDOSA 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY (90 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IMULDOSA 90 mg injekční roztok
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

90 mg / 1 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (90 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IMULDOSA 90 mg injekční roztok
ustekinumab
s.c.

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

90 mg / 1 ml

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

IMULDOSA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je IMULDOSA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMULDOSA používat
3. Jak bude přípravek IMULDOSA podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMULDOSA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je IMULDOSA a k čemu se používá

Co je IMULDOSA

IMULDOSA obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které rozeznávají určité jiné bílkoviny v těle a specificky se na ně vážou.

IMULDOSA patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva. Tyto přípravky fungují tak, že tlumí imunitní systém (systém obranyschopnosti organismu).

K čemu se IMULDOSA používá

IMULDOSA se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby – u dospělých

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek IMULDOSA s cílem omezit známky a příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMULDOSA používat

Nepoužívejte přípravek IMULDOSA

- jestliže jste alergický(á) na ustekinumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte aktivní infekci považovanou Vaším lékařem za závažnou.

Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek IMULDOSA používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku IMULDOSA se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením každé léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek IMULDOSA. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

IMULDOSA může způsobit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek IMULDOSA, viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4 obsahující úplný seznam těchto nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek IMULDOSA používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na přípravek IMULDOSA.** Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru – imunosupresiva,** jako je IMULDOSA, snižují činnost imunitního systému, což může oslabit Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu (lupénku) jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí) –** může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste v nedávné době měl(a) infekci nebo pokud máte jakékoli abnormální otevřené rány na kůži (píštěle).**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se postižení v místě s psoriázou nebo na normální kůži.**
- **Jiné způsoby léčby psoriázy nebo psoriatické artritidy – pokud** užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby a přípravku IMULDOSA nebyla studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie –** není známo, zda IMULDOSA může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je Vám více než 65 let –** můžete být náchylnější k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikován přípravek IMULDOSA.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního lupusu nebo syndromu podobného lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, šupinatá vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude doprovázena bolestí kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a cévní mozková příhoda ("mrtvice")

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a cévní mozkovou příhodu, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalů v obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek IMULDOSA se nedoporučuje používat u dětí mladších 18 let s Crohnovou chorobou, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek IMULDOSA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkován(a) nebo máte být očkován(a). Během léčby přípravkem IMULDOSA nemáte být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek IMULDOSA podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem IMULDOSA lékaře Vašeho dítěte před tím, než dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek IMULDOSA dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku IMULDOSA v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem IMULDOSA u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku IMULDOSA v těhotenství.
- Jste-li žena v plodném věku, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem IMULDOSA a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat účinnou antikoncepci.
- Přípravek IMULDOSA může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek IMULDOSA dostávala, může být u Vašeho dítěte vyšší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek IMULDOSA, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek IMULDOSA dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek IMULDOSA – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

IMULDOSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

IMULDOSA obsahuje polysorbát

Přípravek IMULDOSA obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80 v jedné jednotce objemu, což odpovídá 10,4 mg v jedné 130mg dávce.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

IMULDOSA obsahuje sodík

Přípravek IMULDOSA obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Nicméně předtím než přípravek IMULDOSA dostanete, je mísen s roztokem, který sodík obsahuje. Poradte se se svým lékařem, pokud máte dodržovat dietu s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak bude přípravek IMULDOSA podáván

Přípravek IMULDOSA je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby.

Přípravek IMULDOSA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok Vám bude podávat lékař, a to prostřednictvím infuze do žíly na paži (intravenózní infuze) trvající nejméně 1 hodinu. Poradte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku IMULDOSA se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku IMULDOSA dostanete a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván.

Dospělí ve věku 18 let a starší

- Lékař vypočítá doporučenou intravenózní infuzní dávku podle Vaší tělesné hmotnosti.

Vaše tělesná hmotnost	Dávka
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po zahajovací intravenózní dávce (do žíly) dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku IMULDOSA injekcí pod kůži (subkutánní injekce), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.

Jak se IMULDOSA podává

- První dávku přípravku IMULDOSA k léčbě Crohnovy choroby podá lékař ve formě infuze do žíly na paži (intravenózní infuze).

Jestliže máte jakékoli otázky ohledně toho, jak se přípravek IMULDOSA podává, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IMULDOSA

Jestliže zapomenete přijít na podání dávky nebo jej nestihnete, obraťte se na svého lékaře a dohodněte si jiný termín.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek IMULDOSA

Není nebezpečné přestat přípravek IMULDOSA používat. Pokud však přestanete, příznaky se mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky a mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků.

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících přípravek IMULDOSA vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Příznaky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závrať nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo hrdla.
- Časté příznaky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

Reakce související s infuzí – Pokud se léčíte na Crohnovu chorobu, podává se první dávka přípravku IMULDOSA infuzí do žíly (intravenózní infuze). U některých pacientů se během infuze objevily závažné alergické reakce.

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zánět plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a horečka, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, lékař může rozhodnout, že už nemáte přípravek IMULDOSA používat.

Infekce – můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenate kterýkoli z následujících příznaků.

- Časté jsou infekce nosu nebo hrdla a nachlazení (mohou postihnout až 1 osobu z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží („flegmóna“) (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 osobu ze 100).

Přípravek IMULDOSA může způsobit, že budete hůř bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním systémem (oportunní infekce).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku IMULDOSA musíte dávat pozor na výskyt příznaků infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- teplotu, červenou a bolestivou kůži nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud zaznamenate kterýkoli z výše uvedených příznaků infekce. Tyto příznaky mohou být známkou infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat přípravek IMULDOSA, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo vředy, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže – zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenate kterýkoli z těchto příznaků, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění („pruritus“)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v hrdle
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zubní infekce
- Kvasinkové poševní infekce
- Deprese

- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, modřina, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje („obrtná lícního nervu“ nebo „Bellova obrtná“), které je většinou přechodné
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna charakteristických příznaků psoriázy (erytrodermická psoriáza)
- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolek, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující šupinatá vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestí kloubů)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMULDOSA uchovávat

- Přípravek IMULDOSA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok se podává v nemocnici a pacienti jej tedy nemusí uchovávat ani s ním zacházet.
- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Netřeptejte s přípravkem IMULDOSA v injekční lahvičce. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizorodé částice (viz bod 6 „Jak IMULDOSA vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrznul nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.
- Jestliže je uzávěr porušen.

IMULDOSA je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý naředěný infuzní roztok nebo nepoužitý přípravek zbývající v injekční lahvičce a injekční stříkačce musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co IMULDOSA obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, sacharóza a voda pro injekci.

Jak IMULDOSA vypadá a co obsahuje toto balení

IMULDOSA je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující infuzní roztok. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné 30 ml injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost:

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pokyny k ředění:

Přípravek IMULDOSA koncentrát pro infuzní roztok musí být naředěn, připraven a podán zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

1. Na základě pacientovy tělesné hmotnosti vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku IMULDOSA, který bude potřeba (viz bod 3, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku IMULDOSA obsahuje 130 mg ustekinumabu.
2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), který odpovídá přidávanému objemu přípravku IMULDOSA, a zlikvidujte jej. (Na jednu potřebnou injekční lahvičku přípravku IMULDOSA odstraňte 26 ml roztoku chloridu sodného, na 2 injekční lahvičky odstraňte 52 ml, na 3 injekční lahvičky odstraňte 78 ml, na 4 injekční lahvičky odstraňte 104 ml).
3. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku IMULDOSA a přidejte je do 250ml infuzního vaku. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud jsou pozorovány viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizorodé částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do 24 hodin od naředění v infuzním vaku.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogeenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
7. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Uchovávání

V případě potřeby lze naředěný infuzní roztok uchovávat při pokojové teplotě. Infuze musí být dokončena do 24 hodin od naředění v infuzním vaku. Chraňte před mrazem.

Příbalová informace: informace pro uživatele

IMULDOSA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek. Pokud jste rodič nebo pečovatelská osoba, který bude podávat dítěti přípravek IMULDOSA, přečtěte si pozorně tuto informaci.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je IMULDOSA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMULDOSA používat
3. Jak se IMULDOSA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMULDOSA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je IMULDOSA a k čemu se používá

Co je IMULDOSA

IMULDOSA obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které rozeznávají určité jiné bílkoviny v těle a specificky se na ně vážou.

IMULDOSA patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva. Tyto přípravky fungují tak, že tlumí imunitní systém (systém obranyschopnosti organismu).

K čemu se IMULDOSA používá

IMULDOSA se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková psoriáza (ložisková lupénka) – u dospělých a dětí ve věku 6 let a starších
- psoriatická artritida (kloubní forma lupénky) – u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby – u dospělých

Plaková psoriáza

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět kůže a nehtů. IMULDOSA zmírní zánět a jiné příznaky tohoto onemocnění.

IMULDOSA se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo na tyto léčby nereagují.

IMULDOSA se používá u dětí a dospívajících ve věku 6 let a starších se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, které nejsou schopny snášet fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba není účinná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou. Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budete nejdříve užívat jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek IMULDOSA pro:

- zmírnění známek a příznaků onemocnění,
- zlepšení fyzického stavu,
- zpomalení poškození kloubů.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek IMULDOSA s cílem omezit známky a příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMULDOSA používat

Nepoužívejte přípravek IMULDOSA

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci** považovanou Vaším lékařem za závažnou.

Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek IMULDOSA používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku IMULDOSA se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením každé léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením každé léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Váš lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek IMULDOSA. Pokud si Váš lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

IMULDOSA může způsobit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek IMULDOSA, viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4 obsahující úplný seznam těchto nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek IMULDOSA používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na přípravek IMULDOSA.** Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** – imunosupresiva, jako je IMULDOSA, snižují činnost imunitního systému, což může oslabit Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste v nedávné době měl(a) infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se postižení v místě s psoriázou nebo na normální kůži.**
- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na latex během léčby přípravkem IMULDOSA** – obal tohoto léčivého přípravku obsahuje latexovou pryž. To může způsobit závažné alergické reakce u osob, které jsou přecitlivělé na latex. Podívejte se také na příznaky alergické reakce uvedené v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“.

- **Jiné způsoby léčby psoriázy nebo psoriatické artritidy** – pokud užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby a přípravku IMULDOSA nebyla studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda IMULDOSA může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je Vám více než 65 let** – můžete být náchylnější k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikován přípravek IMULDOSA.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního lupusu nebo syndromu podobného lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, šupinatá vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude doprovázena bolestí kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a cévní mozková příhoda ("mrtvice")

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a cévní mozkovou příhodu, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalů v obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek IMULDOSA se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, ani u dětí s psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek IMULDOSA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkován(a) nebo máte být očkován(a). Během léčby přípravkem IMULDOSA nemáte být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek IMULDOSA podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem IMULDOSA lékaře Vašeho dítěte před tím, než dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek IMULDOSA dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku IMULDOSA v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem IMULDOSA u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku IMULDOSA v těhotenství.
- Jste-li žena v plodném věku, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem IMULDOSA a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat účinnou antikoncepci.
- Přípravek IMULDOSA může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek IMULDOSA dostávala, může být u Vašeho dítěte vyšší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek IMULDOSA, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek IMULDOSA dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek IMULDOSA – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

IMULDOSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

IMULDOSA obsahuje polysorbát

Přípravek IMULDOSA obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jedné jednotce objemu, což odpovídá 0,02 mg v jedné 45mg dávce.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se IMULDOSA používá

Přípravek IMULDOSA je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek IMULDOSA určen.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Poradte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku IMULDOSA se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku IMULDOSA budete potřebovat a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván.

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

- Obvyklá doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku IMULDOSA. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kilogramů (kg) mohou zahájit léčbu dávkou 90 mg místo 45 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů. Následující dávky jsou obvykle stejné jako počáteční dávka.

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku IMULDOSA podá lékař ve formě infuze do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací intravenózní dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku IMULDOSA injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku IMULDOSA podávat každých 8 týdnů. Kdy dostanete další dávku, určí lékař.

Děti a dospívající ve věku 6 let a starší

Psoriáza

- Lékař vypočítá správnou dávku včetně množství (objemu) přípravku IMULDOSA, aby Vám byla injikována správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pokud vážíte méně než 60 kg: není k dispozici žádná forma dávkování přípravku IMULDOSA pro děti s tělesnou hmotností nižší než 60 kg, proto se mají použít jiné přípravky obsahující ustekinumab.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku IMULDOSA je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku IMULDOSA je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

Jak se IMULDOSA používá

- IMULDOSA se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek IMULDOSA injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se můžete dohodnout, že si přípravek IMULDOSA budete injikovat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek IMULDOSA injikovat.

- Další informace o tom, jak injikovat přípravek IMULDOSA, jsou uvedeny v bodě „Návod k podání injekce“ na konci této příbalové informace.

Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak si injekci aplikovat, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku IMULDOSA, než jste měl(a)

Jestliže jste si injikoval(a) nebo Vám bylo injikováno příliš mnoho přípravku IMULDOSA, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IMULDOSA

Jestliže jste si zapomněl(a) injikovat dávku, kontaktujte lékaře nebo lékárníka. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek IMULDOSA

Není nebezpečné přestat přípravek IMULDOSA používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky a mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků.

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících přípravek IMULDOSA vzácné (mohou postihnout až 1 uživatele z 1 000). Příznaky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závrať nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo hrdla.
- Časté příznaky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zánět plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a horečka, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, Váš lékař může rozhodnout, že už nemáte přípravek IMULDOSA používat.

Infekce – můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků.

- Časté jsou infekce nosu nebo hrdla a nachlazení (mohou postihnout až 1 uživatele z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží („flegmóna“) (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 uživatele ze 100).

Přípravek IMULDOSA může způsobit, že budete hůře bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním

systémem (oportunní infekce). U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku IMULDOSA musíte dávat pozor na výskyt příznaků infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- teplou, červenou a bolestivou kůži nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků infekce. Tyto příznaky mohou být známkou infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat přípravek IMULDOSA, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo vředy, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže – zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění („pruritus“)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v hrdle
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zubní infekce
- Kvasinkové poševní infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, modřina, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje („obrna lícního nervu“ nebo „Bellova obrna“), které je většinou přechodné
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna charakteristických příznaků psoriázy (erythrodermická psoriáza)

- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolky, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

•

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující šupinatá vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestí kloubů)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMULDOSA uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky s přípravkem IMULDOSA také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do míst pro to určených na krabičce. Datum likvidace nesmí překročit původní dobu použitelnosti vytištěnou na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nesmí se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije během uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do uplynutí původní doby použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřepte s přípravkem IMULDOSA v předplněné injekční stříkačce. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizorodé částice (viz bod 6 „Jak IMULDOSA vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrzl nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.

IMULDOSA je určen pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývajících v injekční stříkačce musí být zlikvidován. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co IMULDOSA obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza a voda pro injekci.

Jak IMULDOSA vypadá a co obsahuje toto balení

IMULDOSA je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující roztok. Je dodáván v krabici obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné předplněné injekční stříkačce o objemu 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

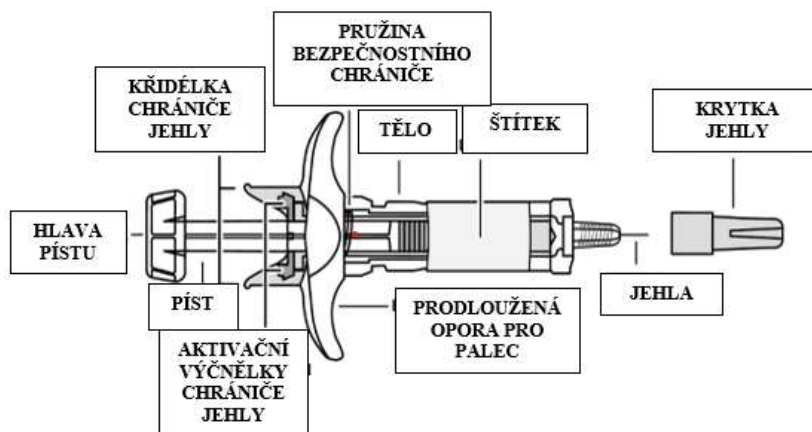
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra pomohou s podáním první injekce. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek IMULDOSA podávat injekcí sám(sama). Pokud se tak stane, budete zaškolen(a), jak si přípravek IMULDOSA podávat injekcí. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) podávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

- Nemíchejte přípravek IMULDOSA s jinými injekčními roztoky.
- Netřepte s přípravkem IMULDOSA v předplněné injekční stříkačce. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Lék nepoužívejte, pokud s ním bylo silně třepáno.

Na Obrázku 1 je znázorněno, jak vypadá předplněná injekční stříkačka.



Obrázek 1

1. Zkontrolujte počet předplněných injekčních stříkaček a připravte si potřebné pomůcky:

Příprava na použití předplněné injekční stříkačky

- Vyndejte předplněnou injekční stříkačku (stříkačky) z chladničky. Ponechte předplněnou injekční stříkačku venku mimo krabičku po dobu asi půl hodiny. Tím dosáhne roztok příjemné teploty pro injekci (pokojové teploty). Po tuto dobu dosahování pokojové teploty neodstraňujte krytku jehly.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo tak, aby jehla s krytkou směřovala vzhůru.
- Nedotýkejte se hlavy pístu, pístu, křídelek chrániče jehly nebo krytky jehly.
- Nikdy nezatahujte píst zpět.
- Neodstraňujte krytku jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nedostanete pokyn, abyste tak učinili.
- Nedotýkejte se aktivních výčnělků chrániče jehly, aby nedošlo k předčasnému zakrytí jehly bezpečnostním chráničem.

Zkontrolujte injekční stříkačku/ky, abyste se ujistili, že

- počet předplněných injekčních stříkaček a síla přípravku jsou správné
 - Je-li Vaše dávka 45 mg, dostanete jednu 45mg předplněnou injekční stříkačku přípravku IMULDOSA.
 - Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete dvě 45mg předplněné injekční stříkačky přípravku IMULDOSA a budete si muset podat dvě injekce. Pro tyto dvě injekce zvolte dvě odlišná místa (například pro jednu injekci pravé stehno a pro druhou injekci levé stehno) a aplikujte obě injekce těsně za sebou.
- máte správný léčivý přípravek
- dosud neuplynula doba použitelnosti
- předplněná injekční stříkačka není poškozená
- roztok v předplněné injekční stříkačce je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující
- roztok v předplněné injekční stříkačce nemá změněnou barvu nebo není zakalený a neobsahuje žádné cizorodé částice

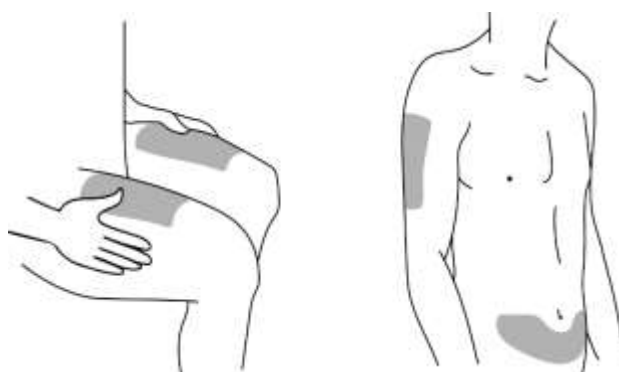
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý.

Připravte si vše, co budete potřebovat, a položte to na čistý povrch. Budete potřebovat antiseptický (desinfekční) tampón, gázu nebo vatový tampón a odpadní nádobu na použité jehly.

2. Vyberte si a připravte místo k podání injekce:

Vyberte si místo injekce (viz Obrázek 2)

- IMULDOSA se podává injekcí pod kůži (subkutánně).
- Dobrým místem pro podání injekce je horní část stehna nebo oblast břicha, nejméně 5 cm od pupku.
- Pokud je to možné, nepoužívejte oblasti kůže, které jeví známky psoriázy.
- Jestliže Vám bude někdo pomáhat s aplikací injekce, potom může vybrat místo injekce na horní části paže.



*šedá místa jsou doporučena pro aplikaci injekce

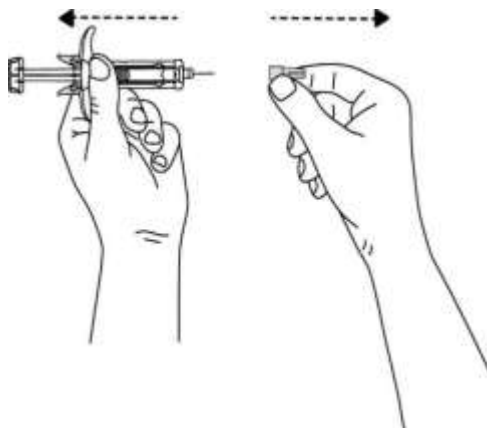
Obrázek 2

Připravte místo k podání injekce

- Umyjte si velmi dobře ruce mýdlem a teplou vodou.
- Otřete místo na kůži desinfekčním tampónem.
- **Nedotýkejte se** znovu tohoto místa před aplikací injekce.

3. Odstraňte krytku jehly (viz Obrázek 3):

- Krytka jehly **nesmí** být odstraněna dříve, než budete připraven(a) si podat dávku pomocí injekce.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou za její tělo.
- Sejměte krytku jehly v přímém směru a vyhoďte ji. Při snímání krytky se nesmíte dotýkat pístu.



Obrázek 3

- V předplněné injekční stříkačce můžete zaznamenat vzduchové bubliny nebo kapku roztoku na konci jehly. Oboje je normální a není třeba je odstraňovat.
- Nedotýkejte se jehly, ani se s ní nedotkněte čehokoli jiného.
- Pokud Vám předplněná injekční stříkačka s odkrytou jehlou spadla =, nepoužívejte ji. Pokud se to stane, kontaktujte lékaře nebo lékárníka.
- Injekci si aplikujte ihned po odstranění krytky jehly.

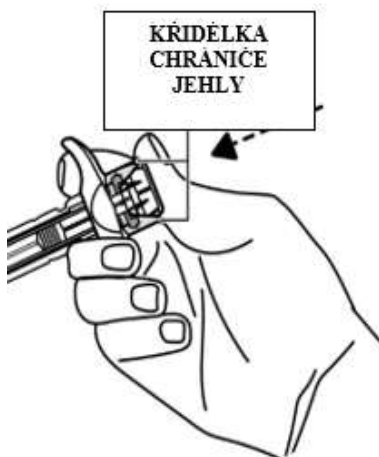
4. Podejte dávku pomocí injekce:

- Držte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou mezi ukazováčkem a prostředníčkem a připravte palec na hlavu pístu a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palcem a ukazováčkem. Netiskněte ji pevně.
- Nikdy nevytahujte píst zpět.
- Jednoduchým a rychlým pohybem vpíchněte jehlu do stisknuté kůže tak daleko, jak to jde (viz Obrázek 4).



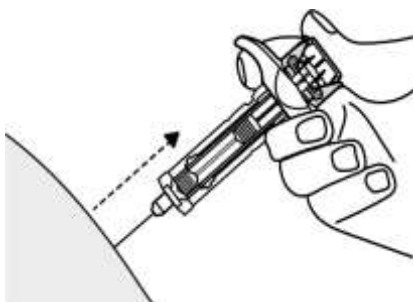
Obrázek 4

- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až je všechno roztok injekcí podán a hlava pístu se nachází mezi aktivačními křídélky chrániče jehly (viz Obrázek 5).



Obrázek 5

- Když je píst stlačen až nadoraz, ponechte palec stále na pístu s trvajícím tlakem, vytáhněte jehlu a povolte kůži (viz Obrázek 6).



Obrázek 6

- Pomalu sundejte palec z hlavy pístu, aby se píst v prázdné injekční stříkačce mohl vrátit zpět nahoru a celou jehlu tak překryje bezpečnostní chránič, viz Obrázek 7:



Obrázek 7

5. Po aplikaci injekce:

- Po podání injekce přitlačte na místo vpichu na několik vteřin desinfekční tampón.
- V místě vpichu se může objevit malé množství krve nebo tekutiny. To je normální.
- Na místo vpichu můžete přiložit vatový tampón nebo gázu a přidržet po dobu 10 vteřin.
- Netřete si místo vpichu. Pokud je to třeba, můžete místo vpichu přelepit menší náplastí.

6. Likvidace:

- Použité injekční stříkačky je nutno umístit do obalu odolného proti propíchnutí, jako je odpadní nádoba na ostré předměty (viz Obrázek 8). Nikdy znovu nepoužívejte již použité injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a zdraví a bezpečnosti druhých. Odpadní nádobu na ostré předměty zlikvidujte podle místních požadavků.
- Desinfekční tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).



Obrázek 8

Příbalová informace: informace pro uživatele

IMULDOSA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek. Pokud jste rodič nebo pečovatelská osoba, který bude podávat dítěti přípravek IMULDOSA, přečtěte si pozorně tuto informaci.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je IMULDOSA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMULDOSA používat
3. Jak se IMULDOSA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMULDOSA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je IMULDOSA a k čemu se používá

Co je IMULDOSA

IMULDOSA obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které rozeznávají určité bílkoviny v těle a specificky se na ně vážou.

IMULDOSA patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva. Tyto přípravky fungují tak, že tlumí imunitní systém (systém obranyschopnosti organismu).

K čemu se IMULDOSA používá

IMULDOSA se používá k léčbě následujících závažných onemocnění:

- plaková psoriáza (ložisková lupénka) – u dospělých a dětí ve věku 6 let a starších
- psoriatická artritida (kloubní forma) – u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby – u dospělých

Plaková psoriáza

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět kůže a nehtů. IMULDOSA zmírní zánět a jiné příznaky tohoto onemocnění.

IMULDOSA se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo na tyto léčby nereagují na léčbu.

IMULDOSA se používá u dětí a dospívajících ve věku 6 let a starších se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, které nejsou schopny snášet fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba není účinná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou. Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budete nejdříve užívat jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek IMULDOSA pro:

- zmírnění známek a příznaků onemocnění,
- zlepšení fyzického stavu,
- zpomalení poškození kloubů.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek IMULDOSA s cílem omezit známky a příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMULDOSA používat

Nepoužívejte přípravek IMULDOSA

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci** považovanou Vaším lékařem za závažnou.

Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek IMULDOSA používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku IMULDOSA se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením každé léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením každé léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Váš lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek IMULDOSA. Pokud si Váš lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

IMULDOSA může působit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek IMULDOSA, viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4 obsahující úplný seznam těchto nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek IMULDOSA používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na přípravek IMULDOSA.** Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** – imunosupresiva jako je IMULDOSA, snižují činnost imunitního systému, což může oslabit Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste v nedávné době měl(a) infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se postižení v místě s psoriázou nebo na normální kůži.**
- **Jiné způsoby léčby psoriázy nebo psoriatické artritidy** – pokud užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace s výše uvedené léčby přípravku IMULDOSA nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.

- **Pokud dostáváte nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda IMULDOSA může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je Vám více než 65 let** – můžete být náchylnější k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikován přípravek IMULDOSA.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního lupusu nebo syndromu podobného lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, šupinatá vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude doprovázena bolestí kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a cévní mozková příhoda ("mrtvice")

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a cévní mozkovou příhodu, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalů v obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek IMULDOSA se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, ani u dětí s psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek IMULDOSA

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkovan(a) nebo máte být očkovan(a). Během léčby přípravkem IMULDOSA nemáte být očkovan(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek IMULDOSA podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem IMULDOSA lékaře Vašeho dítěte před tím, než dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek IMULDOSA dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku IMULDOSA v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem IMULDOSA u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku IMULDOSA v těhotenství.
- Jste-li žena v plodném věku, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem IMULDOSA a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat účinnou antikoncepci.
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.
- Přípravek IMULDOSA může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek IMULDOSA dostávala, může být u Vašeho dítěte vyšší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek IMULDOSA, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek IMULDOSA dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek IMULDOSA – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

IMULDOSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

IMULDOSA obsahuje polysorbát

Přípravek IMULDOSA obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 v jedné jednotce objemu, což odpovídá 0,04 mg v jedné 90mg dávce.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se IMULDOSA používá

Přípravek IMULDOSA je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek IMULDOSA určen.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Poraďte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku IMULDOSA se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku IMULDOSA budete potřebovat a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván.

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

- Obvyklá doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku IMULDOSA. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kilogramů (kg) mohou zahájit léčbu dávkou 90 mg místo 45 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů. Následující dávky jsou obvykle stejné jako počáteční dávka.

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku IMULDOSA podá lékař ve formě infuze do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací intravenózní dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku IMULDOSA injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku IMULDOSA podávat každých 8 týdnů. Kdy dostanete další dávku, určí lékař.

Děti a dospívající ve věku 6 let a starší

Psoriáza

- Lékař vypočítá správnou dávku včetně množství (objemu) přípravku IMULDOSA, aby Vám byla injikována správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pokud vážíte méně než 60 kg: není k dispozici žádná forma dávkování přípravku IMULDOSA pro děti s tělesnou hmotností nižší než 60 kg, proto se mají použít jiné přípravky obsahující ustekinumab.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku IMULDOSA je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku IMULDOSA je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

Jak se IMULDOSA používá

- IMULDOSA se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek IMULDOSA injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se můžete dohodnout, že si přípravek IMULDOSA budete injikovat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek IMULDOSA injikovat.
- Další informace o tom, jak injikovat přípravek IMULDOSA, jsou uvedeny v bodě „Návod k podání injekce“ na konci této příbalové informace.

Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak si injekci aplikovat, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku IMULDOSA, než jste měl(a)

Jestliže jste si injikoval(a) nebo Vám bylo injikováno příliš mnoho přípravku IMULDOSA, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IMULDOSA

Jestliže jste si zapomněl(a) injikovat dávku, kontaktujte lékaře nebo lékárníka. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek IMULDOSA

Není nebezpečné přestat přípravek IMULDOSA používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky a mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků.

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících přípravek IMULDOSA vzácné (mohou postihnout až 1 uživatele z 1 000). Příznaky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závrať nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo hrdla.
- Časté příznaky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zánět plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a horečka, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, Váš lékař může rozhodnout, že už nemáte přípravek IMULDOSA používat.

Infekce – můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků.

- Časté jsou infekce nosu nebo hrdla a nachlazení (mohou postihnout až 1 uživatele z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží („flegmóna“) (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 uživatele ze 100).

Přípravek IMULDOSA může způsobit, že budete hůře bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním systémem (oportunní infekce). U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku IMULDOSA musíte dát pozor na výskyt příznaků infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- teplou, červenou a bolestivou kůži nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Neprodleně informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků infekce. Tyto příznaky mohou být známkou infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat přípravek IMULDOSA, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo vředy, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže – zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění („pruritus“)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v hrdle
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zubní infekce
- Kvasinkové poševní infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, modřina, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje („obrtná lícního nervu“ nebo „Bellova obrtná“), které je většinou přechodné
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna charakteristických příznaků psoriázy (erythrodermická psoriáza)
- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolky, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující šupinatá vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestí kloubů)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMULDOSA uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky s přípravkem IMULDOSA také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do míst pro to určených na krabičce. Datum likvidace nesmí překročit původní dobu použitelnosti vytištěnou na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nesmí se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije během uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do uplynutí původní doby použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřepte s přípravkem IMULDOSA v předplněné injekční stříkačce. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizorodé částice (viz bod 6 „Jak IMULDOSA vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrznul nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.

IMULDOSA je určen pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývající v injekční stříkačce musí být zlikvidován. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co IMULDOSA obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza a voda pro injekci.

Jak IMULDOSA vypadá a co obsahuje toto balení

IMULDOSA je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující roztok. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné předplněné injekční stříkačce o objemu 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

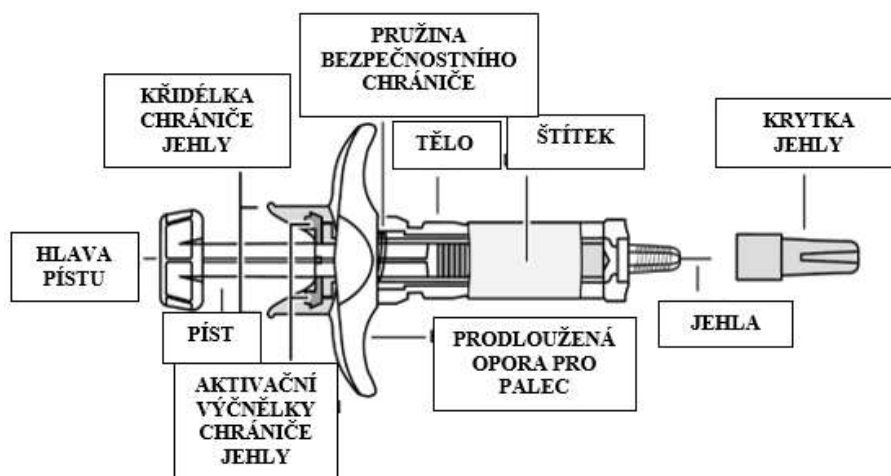
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra pomohou s podáním první injekce. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek IMULDOSA podávat pomocí injekce sám(sama). Pokud se tak stane, budete zaškolen(a), jak si přípravek IMULDOSA podávat pomocí injekce. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) podávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

- Nemíchejte přípravek IMULDOSA s jinými injekčními roztoky.
- Netřepte s přípravkem IMULDOSA v předplněné injekční stříkačce. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Lék nepoužívejte, pokud s ním bylo silně třepáno.

Na Obrázku 1 je znázorněno, jak vypadá předplněná injekční stříkačka.



Obrázek 1

1. Zkontrolujte počet předplněných injekčních stříkaček a připravte si potřebné pomůcky:

Příprava na použití předplněné injekční stříkačky

- Vyndejte předplněnou injekční stříkačku (stříkačky) z chladničky. Ponechte předplněnou injekční stříkačku venku mimo krabičku po dobu asi půl hodiny. Tím dosáhne roztok příjemné teploty pro injekci (pokojové teploty). Po tuto dobu dosahování pokojové teploty neodstraňujte krytku jehly.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo tak, aby jehla s krytkou směřovala vzhůru.
- Nedotýkejte se hlavy pístu, pístu, křídelélek chrániče jehly nebo krytky jehly.
- Nikdy nezatahujte píst zpět.
- Neodstraňujte krytku jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nedostanete pokyn, abyste tak učinili.
- Nedotýkejte se aktivačních výčnělků chrániče jehly, aby nedošlo k předčasnému odkrytí jehly bezpečnostním chráničem.

Zkontrolujte injekční stříkačku/ky, abyste se ujistili, že

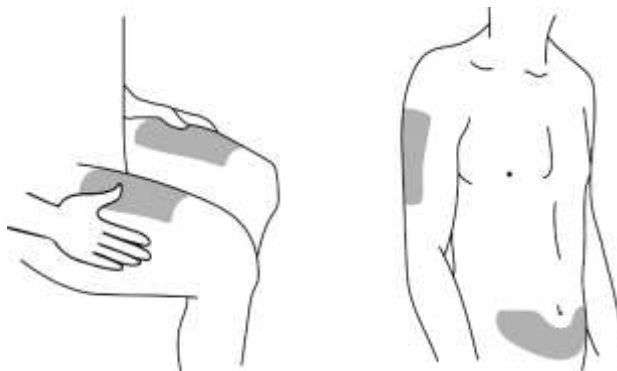
- počet předplněných injekčních stříkaček a síla přípravku jsou správné
 - Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete jednu 90 mg předplněnou injekční stříkačku přípravku IMULDOSA.
- máte správný léčivý přípravek
- dosud neuplynula doba použitelnosti
- předplněná injekční stříkačka není poškozená
- roztok v předplněné injekční stříkačce je bezbarvý až světle žlutý a čirý až slabě opalizující
- roztok v předplněné injekční stříkačce nemá změněnou barvu nebo není zakalený a neobsahuje žádné cizorodé částice
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý.

Připravte si vše, co budete potřebovat a položte to na čistý povrch. Budete potřebovat antiseptický (desinfekční) tampón, vatový tampon nebo gázu a odpadní nádobu na použité ostré předměty.

2. Vyberte si a připravte místo k podání injekce:

Vyberte si místo k podání injekce (viz Obrázek 2)

- IMULDOSA se podává injekcí pod kůži (subkutánně).
- Dobrým místem pro podání injekce je horní část stehna nebo oblast břicha, nejméně 5 cm od pupíku.
- Pokud je to možné, nepoužívejte oblasti kůže, které jeví známky psoriázy.
- Jestliže Vám bude někdo pomáhat s aplikací injekce, potom může vybrat místo injekce na horní části paže.



*šedá místa jsou doporučena pro aplikaci injekce

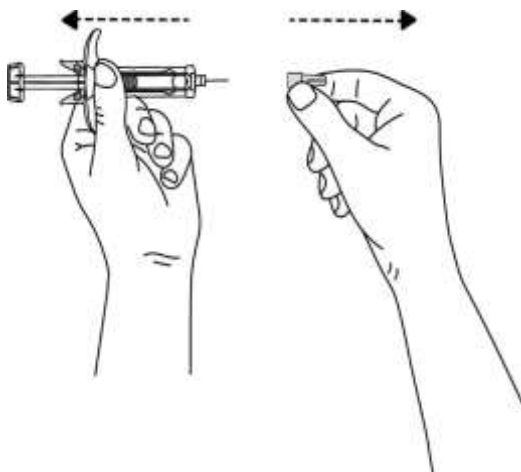
Obrázek 2

Připravte místa k podání injekce

- Umyjte si velmi dobře ruce mýdlem a teplou vodou.
- Otřete místo na kůži desinfekčním tampónem.
- **Nedotýkejte se** znovu tohoto místa před aplikací injekce.

3. Odstraňte krytku jehly (viz Obrázek 3):

- Krytka jehly **nesmí** být odstraněna dříve, než budete připraven(a) si podat dávku pomocí injekce.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou za její tělo.
- Sejměte krytku jehly v přímém směru a vyhoďte ji. Při snímání krytky se nesmíte dotýkat pístu.



Obrázek 3

- V předplněné injekční stříkačce můžete zaznamenat vzduchové bubliny nebo kapku roztoku na konci jehly. Oboje je normální a není třeba je odstraňovat.
- Nedotýkejte se jehly, ani se jehlou nedotkněte čehokoli jiného.
- Pokud Vám předplněná injekční stříkačka s odkrytou jehlou upadla na zem, nepoužívejte ji. Pokud se to stane, kontaktujte lékaře nebo lékárníka.
- Injekci si aplikujte ihned po odstranění krytky jehly.

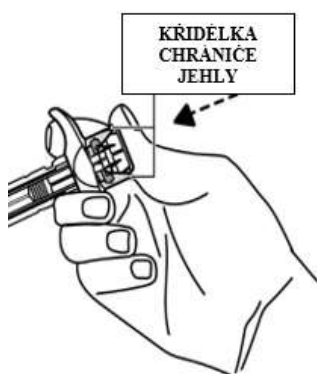
4. Podejte dávku pomocí injekce:

- Držte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou mezi ukazováčkem a prostředníčkem a připravte palec na hlavu pístu a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palcem a ukazováčkem. Netiskněte ji pevně.
- Nikdy nevytahujte píst zpět.
- Jednoduchým a rychlým pohybem vpíchněte jehlu do stisknuté kůže tak daleko, jak to jde (viz Obrázek 4).



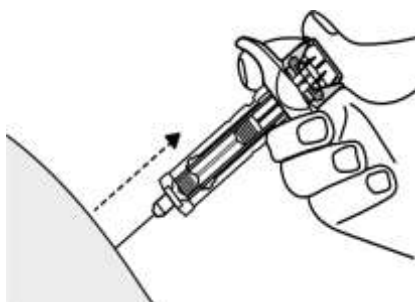
Obrázek 4

- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až je všechno roztok injekcí podán a hlava pístu se nachází mezi aktivačními křídélky chrániče jehly (viz Obrázek 5).



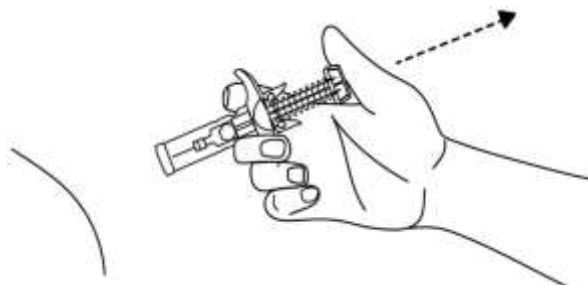
Obrázek 5

- Když je píst stlačen až nadoraz, ponechte palec stále na pístu s trvajícím tlakem, vytáhněte jehlu a povolte kůži (viz Obrázek 6).



Obrázek 6

- Pomalu sundejte palec z hlavy pístu, aby se píst v prázdné injekční stříkačce mohl vrátit zpět nahoru a celou jehlu tak překryje bezpečnostní chránič, viz Obrázek 7:



Obrázek 7

5. Po aplikaci injekce:

- Po podání injekce přitlačte na místo vpichu na několik vteřin desinfekční tampón.
- V místě vpichu se může objevit malé množství krve nebo tekutiny. To je normální.
- Na místo vpichu můžete přiložit vatový tampón nebo gázu a přidržet po dobu 10 vteřin.
- Netřete si místo vpichu. Pokud je to třeba, můžete místo vpichu přelepit menší náplastí.

6. Likvidace:

- Použité injekční stříkačky a jehly je nutno umístit do obalu odolného proti propíchnutí, jako je odpadní nádoba na ostré předměty (viz Obrázek 8). Nikdy nepoužívejte již použité jehly a injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a zdraví a bezpečnosti druhých. Odpadní nádobu na ostré předměty zlikvidujte podle místních požadavků.
- Desinfekční tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).



Obrázek 8