

**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

Uzpruvo 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 $\kappa$  monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a prakticky bez viditelných částic.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Crohnova choroba

Přípravek Uzpruvo 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- $\alpha$ ) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF- $\alpha$ ), případně jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Uzpruvo koncentrát pro infuzní roztok je určen k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby. Přípravek Uzpruvo koncentrát pro infuzní roztok se smí používat pouze k intravenózní indukční dávce.

#### Dávkování

##### Crohnova choroba

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

Tabulka 1 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku Uzpruvo

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

<sup>a</sup> Přibližně 6 mg/kg

První subkutánní dávka se podává 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Uzpruvo 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 přípravek Uzpruvo studován, a proto nemůže být dáno žádné dávkovací doporučení.

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

Přípravek Uzpruvo 130 mg je určen pouze k intravenóznímu podání. Přípravek se musí podávat po dobu nejméně jedné 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, plísňové a virové infekce (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktiveace 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 herpes simplex 2) a parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

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

Před zahájením léčby přípravkem Uzpruvo musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Uzpruvo nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Uzpruvo. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Uzpruvo nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 peregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a nekožní malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčeni jinými biologickými přípravky.

Nebyly provedeny žádné studie, 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 Uzpruvo, u těchto pacientů je nezbytná zvýšená opatrnost.

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 (psoralen a ultrafialové záření A) mají být monitorováni pro výskyt kožního nádoru (viz bod 4.8).

### Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

#### *Systémové reakce*

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce hypersenzitivity, 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 Uzpruvo okamžitě přerušena (viz bod 4.8).

#### *Reakce související s infuzí*

V klinických hodnoceních byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8). V peregistračním období 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 peregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity, 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 adekvátní 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 cerebrovaskulární 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 a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Uzpruvo. 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 Uzpruvo 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 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 kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

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

Dlouhodobá léčba přípravkem Uzpruvo nepotlačuje humorální imunitní reakce na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (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 a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku Uzpruvo nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

## Imunoterapie

Ustekinumab nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstoupili alergickou imunoterapii. Není známo, zda může ustekinumab ovlivnit alergickou 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 lékaři mají pozorně všimnout příznaků erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem Uzpruvo má být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

## Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně kožního onemocnění lupus erythematodes 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 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 všeobecně existuje vyšší riziko infekce, je při léčbě starších osob nutná zvýšená opatrnost.

### Obsah sodíku

Uzpruvo obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku, to znamená, že je v podstatě “bez sodíku”. Přípravek Uzpruvo je však ředěný chloridem sodným 9 mg/ml (0,9 %) na roztok pro infuzi. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů, kteří jsou na kontrolované dietě s nízkým obsahem sodíku (viz bod 6.6).

### Polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Uzpruvo (viz bod 4.4).

U 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 kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

V populační farmakokinetické analýze studie fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující 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 ulcerózní kolitidou nebo předchozí expozicí anti-TNF- $\alpha$  látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům (např. léčiva proti TNF $\alpha$  a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla farmakokinetika ustekinumabu současným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů ovlivněna.

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty CYP450 (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 a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal (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 efektivní 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. Z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání přípravku Uzpruvo v těhotenství.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru 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 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 kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u 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 kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby přípravkem Uzpruvo a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu přípravkem Uzpruvo, učiněno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 5 %) v kontrolovaných obdobích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých v klinických studiích s ustekinumabem byly nasofaryngitida 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 přípravku Uzpruvo, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 studiích fáze 2 a fáze 3 u 6 710 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou

chorobou a 826 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou po dobu nejméně 6 měsíců (4 577 pacientů) nebo nejméně 1 roku (3 648 pacientů), 2 194 pacientů s psoriázou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou bylo exponováno nejméně 5 let.

V tabulce 2 je uveden přehled nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy 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 orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: celulitida, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, 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: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: bolest zad, myalgie, artralgie 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, hematoma, indurace, otok a svědění), 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, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byly četnosti 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 četností 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, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, představujících expozici 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledování 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Četnost infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,85/pacientorok, četnost závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, celulitidu, 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, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient na 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient na 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43/100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti na 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 placebem léčených pacientů (2 pacienti na 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, představujících expozici 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledování 1,2 rok; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 rok u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů ve sledovaném období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50/100 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 = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,46/100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se skvamocelulárním 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 a ulcerózní kolitidou nebyly po jedné intravenózní dávce hlášeny žádné anafylaktické příhody 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 léčených placebem a 1,9 % ze 790 pacientů léčených doporučenou dávkou ustekinumabu. V preregistračním období byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi (viz bod 4.4).

### *Pediatriká populace*

#### *Pediatričtí pacienti ve věku od 6 let 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.

Uzpruvo je biosimilární léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 $\kappa$  monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12R $\beta$ 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R $\beta$ 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 buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a diferenciaci a aktivaci CD4<sup>+</sup> T buněk do T helper 1 (Th1) fenotypu, IL-23 indukuje cestu do T helper 17 (Th17). Abnormální regulace IL-12 a IL-23 je však spojena s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

Vazbou sdílené p40 podjednotky IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy 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

### Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně až silně aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI]  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ). 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 hodnocení u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o  $\geq 100$  bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. 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 souhrnu údajů o přípravku pro 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF $\alpha$  nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF- $\alpha$  léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF- $\alpha$  terapie. V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % anti-TNF- $\alpha$  terapie netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž nebyli dosud léčeni anti-TNF- $\alpha$  (68,6 %) nebo anti-TNF- $\alpha$  terapii dostali, ale ta u nich neselehala (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 %) <sup>a</sup>	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) <sup>a</sup>
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) <sup>b</sup>	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) <sup>a</sup>
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) <sup>a</sup>	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) <sup>a</sup>
70bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) <sup>b</sup>	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) <sup>a</sup>
70bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) <sup>b</sup>	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) <sup>a</sup>

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 na anti-TNF- $\alpha$

\*\* Selhání na konvenční terapii

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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 ustekinumabem v dávce 90 mg každých 8 týdnů, ustekinumabem v dávce 90 mg každých 12 týdnů nebo placebem po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 přípravku Uzpruvo injekční roztok (v injekční lahvičce) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce).

V porovnání se skupinou léčenou 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 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129 <sup>†</sup>
Klinická remise	36 %	53 % <sup>a</sup>	49 % <sup>b</sup>
Klinická odpověď	44 %	59 % <sup>b</sup>	58 % <sup>b</sup>
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % <sup>a</sup>	43 % <sup>c</sup>
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) <sup>a</sup>	56 % (44/78)
kteří vstoupili ze studie CRD3002 <sup>‡</sup>	44 % (31/70)	63 % (45/72) <sup>c</sup>	57 % (41/72)
kteří dosud nebyli léčeni anti-TNF- $\alpha$	49 % (25/51)	65 % (34/52) <sup>c</sup>	57 % (30/53)
kteří vstoupili ze studie CRD3001 <sup>§</sup>	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 léčené placebem.

<sup>†</sup> Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab

<sup>‡</sup> Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF- $\alpha$

<sup>§</sup> Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF- $\alpha$  refrakterní/intolerantní

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominálně významný (p < 0,05)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako hodnoty indexu aktivity Crohnovy choroby (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 klinické remise dosáhlo 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 dostávali v tu dobu ustekinumab v dávce 90 mg formou subkutánní injekce. 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 léčené placebem, u 51 následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávalo každých 8 týdnů ustekinumab v dávce 90 mg 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 % procent 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 u pacientů, kteří selhali na TNF-terapiích, i 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 hodnocení 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/strikur. V 8. týdnu, po jediné intravenózní indukční dávce, byla změna skóre SES-CD větší ve skupině léčené ustekinumabem (n = 155, střední hodnota změny = -2,8), než ve skupině léčené placebem (n = 97, střední 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 %) 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 významná zlepšení celkového skóre IBDQ a skóre dle dotazníku SF-36 v Mental Component Summary Score v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a skóre dle dotazníku SF-36 ve 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 a sníženou účinností ustekinumabu s výjimkou pacientů s Crohnovou chorobou, kde nebyla pozorována žádná snížená účinnost. Není žádná zjevná 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 referenčním přípravkem obsahujícím ustekinumab 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  $\text{ml/kg}$ .

## 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 ulcerózní kolitidou, Crohnovou chorobou, psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou přibližně 3 týdny. Napříč všemi hodnoceními s psoriázou se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů.

## 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.

## 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 kovariace ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí neadekvátní odpovědí na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze a rasou (asijská versus neasijská). Vliv těchto kovariát byl v rámci  $\pm 20$  % typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariát úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabem významný vliv.

## Regulace cytochromů P450

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n=18). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu (substrátu CYP2D6), nebo midazolamu (substrátu CYP3A), při jejich souběžném užívání s ustekinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (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 opicích cynomolgus nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců, ani novorozenecké defekty 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 100násobně vyšší než vrcholové koncentrace, které byly pozorované u lidí.

Studie karcinogenity nebyly s ustekinumabem provedeny z důvodu nedostupnosti vhodných modelů využívajících protilátky bez zkřížené reaktivity s p40 IL-12/23 hlodavců.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dinatrium-edetátu  
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 Uzpruvo se smí ředit pouze pomocí 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného. Přípravek Uzpruvo se nesmí podávat současně stejnou intravenózní kanylou s dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Neotevřenou injekční lahvičku lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu maximálně 7 dní v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pokud byla injekční lahvička uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nelze ji vrátit zpět do chladničky. Injekční lahvičku zlikvidujte, pokud ji nepoužijete do 7 dnů při uchovávání při pokojové teplotě nebo po uplynutí původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

### **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 bromobutylové pryže. Přípravek Uzpruvo je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

S injekční lahvičkou roztoku přípravku Uzpruvo se nesmí třepat. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zbarvení. Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a prakticky bez viditelných částic. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zmrazený, zakalený nebo změnil barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice.

### Ředění

Přípravek Uzpruvo koncentrát pro infuzní roztok musí ředit a připravovat zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky.

1. Na základě tělesné hmotnosti pacienta vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Uzpruvo, který bude potřeba (viz bod 4.2, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Uzpruvo obsahuje 130 mg ustekinumabu. Používejte pouze úplné injekční lahvičky přípravku Uzpruvo.
2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného, který odpovídá přidávanému objemu přípravku Uzpruvo, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 viditelně obsahuje neprůsvitné částice, změnil barvu nebo obsahuje cizí částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do osmi 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.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1784/005

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. ledna 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://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

Uzpruvo 45 mg injekční roztok  
Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Uzpruvo 45 mg injekční roztok

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

Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1,0 ml.

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a prakticky bez viditelných částic.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

Přípravek Uzpruvo 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 Uzpruvo je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dětí a dospívajících pacientů ve věku od 6 let, kteří nejsou dostatečně kontrolováni jinou systémovou léčbou nebo fototerapií nebo je netolerují (viz bod 5.1).

## Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Uzpruvo je indikován samostatně nebo v kombinaci s MTX, k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na předchozí léčbu nebiologickými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD) nebyla dostatečná (viz bod 5.1).

## Crohnova choroba

Přípravek Uzpruvo 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- $\alpha$ ) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF- $\alpha$ ), nebo jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

### Dávkování

#### Plaková psoriáza

Doporučené dávkování přípravku Uzpruvo 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 neobjeví odpověď na léčbu do 28. týdne, 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 každých 12 týdnů. U těchto pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg byla dávka 45 mg také účinná, ale s dávkou 90 mg byla účinnost vyšší (viz bod 5.1, tabulka 4).

#### Psoriatická artritida (PsA)

Doporučené dávkování přípravku Uzpruvo 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 do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby.

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

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

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

U této populace pacientů nebyl přípravek Uzpruvo studován, proto nelze dát žádné doporučení ohledně dávkování.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Uzpruvo u dětí s psoriázou do 6 let nebo u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Plaková psoriáza u pediatrické populace (6 let a starší)

Doporučená dávka přípravku Uzpruvo je založena na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno níže (tabulky 1 a 2). Uzpruvo se má podávat v týdnu 0 a 4 a dále pak každý 12. týden.

*Tabulka 1 Doporučená dávka přípravku Uzpruvo u pediatrické populace s psoriázou*

<b>Tělesná hmotnost v době dávkování</b>	<b>Doporučená dávka</b>
< 60 kg	0,75 mg/kg-
≥ 60 až ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

K výpočtu objemu injekce (ml) u pacientů s tělesnou hmotností menší než 60 kg použijte následující vzorec: tělesná hmotnost (kg) x 0,0083 (ml/kg) nebo nahlédněte do tabulky 2. Vypočtený objem se musí zaokrouhlit na nejbližší 0,01 ml a podat 1ml injekční stříkačkou se stupnicí. Pro pediatrické pacienty, kteří potřebují dostat menší než celou dávku 45 mg, je k dispozici 45mg injekční lahvička.

*Tabulka 2 Objemy injekce přípravku Uzpruvo u pediatrické populace <60 kg s psoriázou*

<b>Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem injekce (ml)</b>
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37

<b>Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem injekce (ml)</b>
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby.

#### Crohnova choroba

V léčebném režimu se první dávka přípravku Uzpruvo podává intravenózně. Ohledně dávkování intravenózního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Uzpruvo 130 mg koncentrát pro infuzní roztok.

První subkutánní podání 90 mg přípravku Uzpruvo má být provedeno 8. týden po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů.

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

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

Pacienti mohou následně obdržet dávku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů v souvislosti s klinickým zhodnocením (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 třeba zvážit ukončení léčby.

Během léčby přípravkem Uzpruvo lze nadále podávat imunomodulátory a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří na léčbu přípravkem Uzpruvo odpověděli, lze kortikosteroidy v souladu se standardní péčí 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. Nelze dát 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

Přípravek Uzpruvo 45 mg v injekční lahvičce nebo 45 mg a 90 mg v předplněné injekční stříkačce je určen pouze k subkutánní injekci. Je-li to možné, neměly by jako místa vpichu injekce být používány oblasti kůže postižené psoriázou.

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

Návod pro přípravu a zvláštní opatření pro zacházení 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, plísňové a virové infekce (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktive 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 parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

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

Před zahájením léčby přípravkem Uzpruvo musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Uzpruvo nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Uzpruvo. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Uzpruvo nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 peregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a nekožní malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčeni jinými biologickými přípravky.

Nebyly provedeny žádné studie, 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 Uzpruvo, u těchto pacientů je nezbytná zvýšená opatrnost.

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 (psoralen a ultrafialové záření A), mají být monitorováni pro výskyt kožního maligního nádoru (viz bod 4.8).

### Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

#### *Systémové reakce*

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné reakce hypersenzitivity, 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 Uzpruvo okamžitě přerušena (viz bod 4.8).

#### *Respirační reakce*

Během peregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity, 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 adekvátní 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 cerebrovaskulární 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 a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Uzpruvo. 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 Uzpruvo 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 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 kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

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

Dlouhodobá léčba přípravkem Uzpruvo nepotlačuje humorální imunitní reakce na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (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 a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 lékaři mají pozorně všimnout příznaků erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem Uzpruvo má být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

#### Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně kožního onemocnění lupus erythematodes 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 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 všeobecně existuje vyšší riziko infekce, je při léčbě starších osob nutná zvýšená opatrnost.

## Polysorbáty

### *Uzpruvo 45 mg injekční roztok*

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

### *Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce*

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

### *Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce*

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Uzpruvo (viz bod 4.4).

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

V populační farmakokinetické analýze studie fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující 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 ulcerózní kolitidou nebo předchozí expozicí anti-TNF- $\alpha$  látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům (např. léčiva proti TNF $\alpha$  a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla farmakokinetika ustekinumabu současným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů ovlivněna.

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty CYP450 (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 a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal (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 efektivní 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. Z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání přípravku Uzpruvo v těhotenství.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru 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 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 kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u 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 kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby přípravkem Uzpruvo a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojít, nebo vysadit léčbu přípravkem Uzpruvo, učiněno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Uzpruvo 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, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých v klinických studiích s ustekinumabem byly nasofaryngitida 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, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 studiích fáze 2 a fáze 3 u 6 710 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 826 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou po dobu nejméně 6 měsíců (4 577 pacientů) nebo nejméně 1 roku (3 648 pacientů), 2 194 pacientů s psoriázou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou bylo exponováno nejméně 5 let.

V tabulce 3 je uveden přehled nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy 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 3 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, 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: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, myalgie, artralgie 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, indurace, otok a svědění), 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, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byly četnosti 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 četností 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, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, představujících expozici 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledování 1,2 rok; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 rok ve studiích ulcerózní kolitidy. Četnost infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,85/pacientorok, četnost závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, celulitidu, 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, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient na 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient na 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43/100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti na 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 placebem léčených pacientů (2 pacienti na 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, představujících expozici 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledování 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů ve sledovaném období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50/100 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 = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,46/100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

### *Hypersenzitivní reakce*

Během kontrolovaného období v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy s ustekinumabem byly vyrážka a kopřivka pozorovány u < 2 % pacientů (viz bod 4.4).

### *Pediatrická populace*

#### *Pediatričtí pacienti ve věku od 6 let 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.

Uzpruvo je biosimilární léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 $\kappa$  monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12R $\beta$ 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R $\beta$ 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 buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a diferenciaci a aktivaci CD4<sup>+</sup> T buněk do T helper 1 (Th1) fenotypu, IL-23 indukuje cestu do T helper 17 (Th17). Abnormální regulace IL-12 a IL-23 je však spojena s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

Vazbou sdílené p40 podjednotky IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby přes přerušení cytokinových drah 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 dvojité zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu.

V randomizované, pro zkoušejícího zaslepené studii s aktivní kontrolou byl navíc porovnáván ustekinumab a etanercept u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří měli neadekvátní odpověď na léčbu, intoleranci nebo kontraindikaci pro cyklosporin, MTX nebo PUVA.

Ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. Celkem 53 % těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, netolerovalo ji nebo u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále dostávali stejnou dávku každý 12. týden. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 dostali ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg) ve zkříženém uspořádání, který pak dostávali každý 12. týden. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu 75 PASI (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.

Ve studii psoriázy 2 (PHOENIX 2) bylo hodnoceno 1 230 pacientů. Celkem 61 % těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, netolerovalo ji nebo u nich byla jiná systémová léčba 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 dostali ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg) ve zkříženém uspořádání. Po prvním podání studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 52 týdnů.

Ve studii psoriázy 3 (ACCEPT) bylo hodnoceno 903 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, u kterých byla neadekvátní odpověď na léčbu, netolerovalo ji, či u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ustekinumabu a etanerceptu. Během 12týdenní části této studie s aktivní kontrolou byli pacienti randomizováni do skupiny s etanerceptem (50 mg dvakrát týdně) a ustekinumabem v dávce 45 mg v týdnu 0 a 4, nebo v dávce 90 mg v týdnu 0 a 4.

Ve studiích psoriázy 1 a 2 byly charakteristiky výchozího stavu onemocnění konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18 a mediánem výchozí BSA (Body Surface Area)  $\geq 20$  a medián DLQI (Dermatology Life Quality Index) byl v rozmezí 10 až 12. Přibližně jedna třetina subjektů (studie psoriázy 1) a jedna čtvrtina subjektů (studie psoriázy 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejný výskyt obtíží byl také pozorován ve studii psoriázy 3.

Primárním cílovým parametrem v obou hodnoceních byl poměr pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli odpovědi PASI 75 ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 4 a 5).

*Tabulka 4 Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) a studii psoriázy 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
<b>Studie psoriázy 1</b>					
Počet randomizovaných pacientů	255	255	256	250	243
Odpověď PASI 50 n (%)	26 (10 %)	213 (84 %) <sup>a</sup>	220 (86 %) <sup>a</sup>	228 (91 %)	234 (96 %)
Odpověď PASI 75 n (%)	8 (3 %)	171 (67 %) <sup>a</sup>	170 (66 %) <sup>a</sup>	178 (71 %)	191 (79 %)

Odpověď PASI 90 n (%)	5 (2 %)	106 (42 %) <sup>a</sup>	94 (37 %) <sup>a</sup>	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA <sup>b</sup> vyhojení nebo minimální léze n (%)	10 (4 %)	151 (59 %) <sup>a</sup>	156 (61 %) <sup>a</sup>	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 %)
<b>Studie psoriázy 2</b>					
Počet randomizovaných pacientů	410	409	411	397	400
Odpověď PASI 50 n (%)	41 (10 %)	342 (84 %) <sup>a</sup>	367 (89 %) <sup>a</sup>	369 (93 %)	380 (95 %)
Odpověď PASI 75 n (%)	15 (4 %)	273 (67 %) <sup>a</sup>	311 (76 %) <sup>a</sup>	276 (70 %)	314 (79 %)
Odpověď PASI 90 n (%)	3 (1 %)	173 (42 %) <sup>a</sup>	209 (51 %) <sup>a</sup>	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA <sup>b</sup> vyhojení nebo minimální léze n (%)	18(4 %)	277 (68 %) <sup>a</sup>	300 (73 %) <sup>a</sup>	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 %)

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

<sup>b</sup> PGA = celkové hodnocení lékařem (Physician Global Assessment)

Tabulka 5 Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy 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 %) <sup>a</sup>
Odpověď PASI 75 n (%)	197 (57 %)	141 (67 %) <sup>b</sup>	256 (74 %) <sup>a</sup>
Odpověď PASI 90 n (%)	80 (23 %)	76 (36 %) <sup>a</sup>	155 (45 %) <sup>a</sup>
PGA vyhojení nebo minimální léze n (%)	170 (49 %)	136 (65 %) <sup>a</sup>	245 (71 %) <sup>a</sup>
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 %)

<sup>a</sup> p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.

<sup>b</sup> p = 0,012 pro ustekinumab 45 mg ve srovnání s etanerceptem.

Ve studii psoriázy 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 PASI 75 u 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 PASI 75 u 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 PASI 75 u 82 % pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou. V 5. roce (týdnu 244) bylo PASI 75 u 80 % pacientů opětovně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou.

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

Ve studii psoriázy 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. Podobné významné zlepšení bylo pozorováno ve studii psoriázy 2 v týdnech 2 a 12 a udrželo se do týdne 24. Ve studii psoriázy 1 bylo oproti placebo 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). Ve studii psoriázy 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 symptomy onemocnění, 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 studiích u pacientů s aktivní PsA ( $\geq 5$  oteklých kloubů a  $\geq 5$  citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). U pacientů v těchto studiích byla zjištěna PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez průkazu revmatoidních uzlů (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), postižením distálních interfalangeálních kloubů (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Přes 70 % a 40 % pacientů v obou studiích mělo na počátku enteozitidu, resp. daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali podkožně dávku 45 mg, 90 mg, 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 ( $\leq 25$  mg/týden).

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

#### *Symptomy onemocnění*

Léčba ustekinumabem vede 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 6 níže.

*Tabulka 6 Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studii 2 (PSUMMIT II) ve 24. týdnu*

	Studie psoriatické artritidy 1			Studie psoriatické artritidy 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
<b>Počet randomizovaných pacientů</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
Odpověď ACR 20, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %) <sup>a</sup>	101 (50 %) <sup>a</sup>	21 (20 %)	45 (44 %) <sup>a</sup>	46 (44 %) <sup>a</sup>
Odpověď ACR 50, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %) <sup>a</sup>	57 (28 %) <sup>a</sup>	7 (7 %)	18 (17 %) <sup>b</sup>	24 (23 %) <sup>a</sup>
Odpověď ACR 70, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %) <sup>a</sup>	29 (14 %) <sup>a</sup>	3 (3 %)	7 (7 %) <sup>c</sup>	9 (9 %) <sup>c</sup>
<i>Počet pacientů <math>\geq 3</math> % BSA<sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
Odpověď PASI 75, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %) <sup>a</sup>	93 (62 %) <sup>a</sup>	4 (5 %)	41 (51 %) <sup>a</sup>	45 (56 %) <sup>a</sup>
Odpověď PASI 90, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %) <sup>a</sup>	65 (44 %) <sup>a</sup>	3 (4 %)	24 (30 %) <sup>a</sup>	36 (44 %) <sup>a</sup>
Kombinovaná odpověď PASI 75 a ACR 20, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %) <sup>a</sup>	62 (42 %) <sup>a</sup>	2 (3 %)	24 (30 %) <sup>a</sup>	31 (38 %) <sup>a</sup>
<b>Počet pacientů <math>\leq 100</math> kg</b>	<b>154</b>	<b>153</b>	<b>154</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>73</b>
Odpověď ACR 20, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)

Počet pacientů $s \geq 3$ % BSA <sup>d</sup>	105	105	111	54	58	57
Odpověď PASI 75, n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
<b>Počet pacientů &gt; 100 kg</b>	52	52	50	30	29	31
Odpověď ACR 20, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Počet pacientů $s \geq 3$ % BSA <sup>d</sup>	41	40	38	26	22	24
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup>  $p = \text{NS}$

<sup>d</sup> Počet pacientů  $s \geq 3$  % BSA počáteční poškození kůže psoriázou

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

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 současně MTX a byly udrženy až do 52. a 100. týdne. U pacientů dříve léčených anti-TNF přípravky, kteří dostávali ustekinumab, bylo dosaženo větší odpovědi ve 24. týdnu, než u pacientů užívajících placebo (ACR-20 odpověď v týdnu 24 u 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.

Ve studii PsA1 u pacientů s entezitidou a daktylitidou bylo na počátku významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy pozorováno ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Ve studii PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a skóre numerického zlepšení (statisticky nevýznamného) daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem 90 mg ( $p = \text{NS}$ ) ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

#### RTG odpověď

Strukturální poškození jak rukou, tak nohou bylo vyjádřeno jako souhrnná změna skóre podle Van der Heijde - Sharp (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 studiích 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 45 mg ( $p < 0,05$ ), resp. 90 mg ( $p < 0,001$ )). Tento účinek byl dán studií PsA 1. Účinek byl považován za prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. (integrovaná analýza) a 100. týdne (studie 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 indexu funkční disability-DI dotazníku hodnocení zdraví (HAQ-DI; *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*). Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného  $\geq 0,3$  zlepšení v HAQ-DI skóre od výchozí hodnoty, bylo také významně vyšší ve skupině 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 skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu, které bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne. Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení skóre funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem

ve 24. týdnu, které bylo udrženo až do 52. a 100. týdne. 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 referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ustekinumab v jedné nebo další podskupině pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou (informace o 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 od 6 let.

#### *Dospívající pacienti (12 až 17 let)*

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve fázi 3 multicentrické randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie (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 z 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  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  a BSA alespoň 10 %, 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 účinnosti byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli 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 signifikantní zlepšení psoriázy a kvality života související se zdravím ve srovnání s placebem (tabulka 7).

Účinnost hodnoceného přípravku byla sledována po prvním podání u všech pacientů po dobu 52 týdnů. Podíl pacientů se skóre PGA čistým (0) nebo minimálním (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 7).

*Tabulka 7: Souhrn primárních a sekundárních cílových parametrů v týdnu 12 a 52*

<b>Studie psoriázy u pediatrické populace (CADMUS) (věk 12 – 17 let)</b>			
	<b>Týden 12</b>		<b>Týden 52</b>
	Placebo	Doporučená dávka ustekinumabu	Doporučená dávka ustekinumabu
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomizovaní pacienti	37	36	35
<b>PGA</b>			
PGA čisté (0) nebo minimální (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) <sup>a</sup>	20 (57,1 %)
PGA čisté (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) <sup>a</sup>	13 (37,1 %)
<b>PASI</b>			
PASI 75	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) <sup>a</sup>	28 (80,0 %)
PASI 90	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) <sup>a</sup>	23 (65,7 %)
PASI 100	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) <sup>a</sup>	13 (37,1 %)
<b>CDLQI</b>			
CDLQI 0 nebo 1 <sup>b</sup>	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) <sup>c</sup>	20 (57,1 %)

<b>PedsQL</b>			
Změna oproti výchozí hodnotě Průměr (SD) <sup>d</sup>	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) <sup>e</sup>	7,26 (10,92)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> p = 0,002

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

<sup>e</sup> p = 0,028

V placebem kontrolovaném období do 12. týdne byla účinnost u obou hodnocených skupin s doporučenou dávkou a poloviční doporučenou dávkou v primárním cílovém parametru obecně srovnatelná (69,4 %, resp. 67,6 %), 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 poloviční doporučenou dávkou, ve které byl častěji pozorován mírný pokles účinnosti ke konci každého 12týdenního dávkovacího intervalu. Bezpečnostní profil doporučených dávek a polovičních 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 závažnou až závažnou 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 nultém a 4. týdnu s následnými aplikacemi každých 12 týdnů.

Do studie byli zařazeni pacienti s PASI  $\geq$  12, PGA  $\geq$  3 a BSA alespoň 10 %, kteří byli kandidáty na systémovou léčbu nebo fototerapii. Přibližně 43 % pacientů bylo předtím vystaveno 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 8).

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 zachována do 52. týdne (tabulka 8).

*Tabulka 8 Souhrn primárních a sekundárních cílových parametrů ve 12. a 52. týdnu*

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

<sup>a</sup> 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, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně až silně aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI]  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ). 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  $\geq 100$  bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. 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 souhrnu údajů o přípravku pro Uzpruvo 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF $\alpha$  nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF- $\alpha$  léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF- $\alpha$  terapie. V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % anti-TNF- $\alpha$  terapie netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž nebyli dosud léčeni anti-TNF- $\alpha$  (68,6 %) nebo anti-TNF- $\alpha$  terapii dostali, ale ta u nich neselehala (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 9). 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 9: 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 %) <sup>a</sup>	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) <sup>a</sup>
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) <sup>b</sup>	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) <sup>a</sup>
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) <sup>a</sup>	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) <sup>a</sup>
70bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) <sup>b</sup>	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) <sup>a</sup>
70bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) <sup>b</sup>	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) <sup>a</sup>

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 na anti-TNF- $\alpha$

\*\* Selhání na konvenční terapii

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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 ustekinumabem v dávce 90 mg každých 8 týdnů, ustekinumabem v dávce 90 mg každých 12 týdnů nebo placebem po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2).

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ustekinumabem (viz tabulka 10).

Tabulka 10: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávkou)

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

<sup>†</sup> Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab

<sup>‡</sup> Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF- $\alpha$

<sup>§</sup> Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF- $\alpha$  refrakterní/intolerantní

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominálně významný (p < 0,05)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako hodnoty indexu aktivity Crohnovy choroby (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 klinická remise dosáhlo 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 dostávali v tu dobu ustekinumab v dávce 90 mg formou subkutánní injekce. 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 léčené placebem, u 51 následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávalo každých 8 týdnů ustekinumab v dávce 90 mg 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 % procent 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 u pacientů, kteří selhali na TNF-terapiích, i 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 s vředy, podíl slizničního povrchu postiženého jakoukoli jinou lézí a přítomnost/typ zúžení/strikturní. V 8. týdnu, po jediné intravenózní indukční dávce, byla změna skóre SES-CD větší ve skupině léčené ustekinumabem (n = 155, průměr změny = -2,8), než ve skupině léčené placebem (n = 97, průměr 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 píštěl 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 významná zlepšení celkového skóre IBDQ a skóre dle dotazníku SF-36 v Mental Component Summary Score v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a skóre dle dotazníku SF-36 ve 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 a sníženou účinností ustekinumabu s výjimkou pacientů s Crohnovou chorobou, kde nebyla pozorována žádná snížená účinnost. Není žádná zjevná 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 referenčním přípravkem obsahujícím ustekinumab 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 pozorovanými u zdravých jedinců.

Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou stanovena 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 nebo Crohnovou chorobou přibližně 3 týdny. Napříč všemi hodnoceními s psoriázou se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů. V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem 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 u pacientů s psoriázou po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním podání dávky obvykle predikovatelné. Po zahájení subkutánního dávkování v týdně 0 a 4 a dále pak každý 12. týden, bylo ustáleného stavu koncentrací ustekinumabu v séru dosaženo do 28. týdne. Medián ustáleného stavu minimální koncentrace byl v rozmezí od 0,21  $\mu\text{g/ml}$  do 0,26  $\mu\text{g/ml}$  (45 mg) a od 0,47  $\mu\text{g/ml}$  do 0,49  $\mu\text{g/ml}$  (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. Ustálených koncentrací ustekinumabu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián ustálených minimálních koncentrací při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97  $\mu\text{g/ml}$  do 2,24  $\mu\text{g/ml}$  a při podávání každých 12 týdnů od 0,61  $\mu\text{g/ml}$  do 0,76  $\mu\text{g/ml}$ . Ustálené minimální hladiny ustekinumabu dosahované při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s ustálenými minimálními koncentracemi po podávání 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

## 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 analýz populační farmakokinetiky randomizované subjekty, u kterých odpověď na léčbu odezněla, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých odpověď neodezněla. 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 se zhoršenou funkcí 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 proti ustekinumabu, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariátou ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí neadekvátní 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 kovariátů úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabem 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 léčených 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) léčených 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 CYP450 na lidských hepatocytech, což ukázalo, že IL-12 a/nebo IL-23 v sérových koncentracích 10 ng/ml nemění aktivitu lidských enzymů cytochromu P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; viz bod 4.5).

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n=18). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu

(substrátu CYP2D6), nebo midazolamu (substrátu CYP3A), při jejich souběžném užívání s usektinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (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 opicích cynomolgus nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců, ani novorozenecké defekty 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 100násobně vyšší než vrcholové koncentrace, které byly pozorované u lidí.

Studie karcinogenity nebyly s ustekinumabem provedeny z důvodu nedostupnosti vhodných modelů využívajících protilátky bez zkřížené reaktivity s p40 IL-12/23 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

Uzpruvo 45 mg injekční roztok

18 měsíců

Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

3 roky

Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

3 roky

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dnů v původním obalu, aby byly chráněny před světlem. Jakmile je předplněná injekční stříkačka vyjmuta z chladničky, zaznamenejte si datum likvidace do určeného místa na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabici. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije do 30 dnů při uchovávání při pokojové teplotě nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Uchovávejte injekční lahvičku nebo 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

### Uzpruvo 45 mg injekční roztok

0,5 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

### Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml injekčního roztoku v 1ml předplněné injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou 29 G, rozšířenou prstovou přírubou a pasivní bezpečnostní krytkou jehly, a s pístovou zátkou (brombutylová pryž), pístem a pevným krytem jehly (Rigid Needle Shield, RNS).

Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka

### Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml injekčního roztoku v 1ml předplněné injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou 29 G, rozšířenou prstovou přírubou a pasivní bezpečnostní krytkou jehly, a s pístovou zátkou (brombutylová pryž), pístem a pevným krytem jehly (Rigid Needle Shield, RNS).

Velikost balení: 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztokem přípravku Uzpruvo v injekční lahvičce nebo v předplněné injekční stříkačce se nesmí silně třepat. Před subkutánním podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zbarvení. Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a prakticky bez viditelných částic. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zmrazený, má změněnou barvu nebo je zakalený, nebo obsahuje velké částice. Před podáním má přípravek Uzpruvo dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce a v injekční stříkačce, se nesmí použít. Uzpruvo je dodáván jako sterilní roztok v injekční lahvičce k jednorázovému použití nebo předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití.

Injekční stříkačka, jehla ani injekční lahvička nesmí být nikdy použity opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při používání injekční lahvičky k jednorázovému použití se doporučuje injekční stříkačka o objemu 1 ml s jehlou 27 G x 1/2“ (13 mm).

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Uzpruvo 45 mg injekční roztok  
EU/1/23/1784/003

Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
EU/1/23/1784/001

Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
EU/1/23/1784/004 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/23/1784/002 [2 předplněné injekční stříkačky]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. ledna 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /  
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ 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. VÝROBCE / VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Alvotech Hf,  
Saemundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Island

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Alvotech Hf,  
Saemundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Island

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

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

### KRABIČKA INJEKČNÍ LAHVIČKY (130 mg)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Uzpruvo 130 mg koncentrát pro infuzní roztok  
ustekinumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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 UPOZORNĚNÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/23/1784/005

**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

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (130 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Uzpruvo 130 mg sterilní koncentrát  
ustekinumab

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

i.v. podání po naředění  
Netřepejte.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

130 mg/26 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU (45 mg)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Uzpruvo 45 mg injekční roztok  
ustekinumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok  
45 mg/0,5 ml  
1 injekční lahvička

#### 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

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/23/1784/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Uzpruvo 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 NA INJEKČNÍ LAHVIČKU (45 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Uzpruvo 45 mg injekce  
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**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STRÍKAČKU (45 mg)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Uzpruvo 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

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok  
45 mg/0,5 ml  
1 předplněná injekční stříkačka

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.  
Subkutánní podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

bude připojen QR kód  
uzpruvopatients.com

#### 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) jednorázově po dobu až 30 dnů, avšak nesmí být překročeno původní datum 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/23/1784/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Uzpruvo 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 BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (45 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
ustekinumab

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Informace o uchování viz příbalová informace.

45 mg/0,5 ml

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY (45 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Uzpruvo 45 mg injekce  
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**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU (90 mg)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Uzpruvo 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

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

90 mg/1 ml

1 předplněná injekční stříkačka

2 předplněné injekční stříkačky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

bude připojen QR kód

[uzpruvopatients.com](http://uzpruvopatients.com)

#### 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 uchovávan při pokojové teplotě: \_\_\_\_\_

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) jednorázově po dobu až 30 dnů, avšak nesmí být překročeno původní datum 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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Německo

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1784/004 [1 předplněná injekční stříkačka]

EU/1/23/1784/002 [2 předplněné injekční stříkačky]

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Uzpruvo 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 BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY (90 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
ustekinumab

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Informace o uchování viz příbalová informace.

90 mg/1 ml

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY (90 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Uzpruvo 90 mg injekce  
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**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

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

#### **1. Co je Uzpruvo a k čemu se používá**

##### **Co je Uzpruvo**

Uzpruvo obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozpoznávají a specificky se vážou na jiné určité proteiny v těle.

Uzpruvo patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva. Tyto přípravky působí tak, že tlumí část imunitního systému.

##### **K čemu se Uzpruvo používá**

Uzpruvo se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- středně těžká až těžká forma 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 dobře reagovat nebo pokud je nebudete snášet, může Vám být podáván přípravek Uzpruvo ke zmírnění příznaků onemocnění.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uzpruvo používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Uzpruvo**

- **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 významnou.

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

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Uzpruvo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením každé léčby lékař zkontroluje Váš stav. 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 Uzpruvo. Pokud lékař usoudí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

### **Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky**

Uzpruvo může působit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na určité příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek Uzpruvo. Úplný přehled těchto nežádoucích účinků je uveden v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.

### **Než začnete přípravek Uzpruvo používat, poraďte se se svým lékařem:**

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na přípravek Uzpruvo. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** - imunosupresiva jako je Uzpruvo tlumí část imunitního systému. To může zvýšit riziko vzniku 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 měl(a) v nedávné době infekci** nebo pokud máte jakékoli abnormální otevřené rány na kůži (píštěle).
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se postižení kůže** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud podstupujete jakýkoliv jiný způsob léčby psoriázy a nebo psoriatické artritidy** - pokud používáte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také utlumit část imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby společně s přípravkem Uzpruvo nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat pravděpodobnost onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce k léčbě alergie** – není známo, zda Uzpruvo může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je Vám více než 65 let** – můžete být více náchylný(á) k infekcím.

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

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu zahrnující kožní lupus nebo soubor příznaků, které připomínají lupus. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

### **Srdeční infarkt a mozková mrtvice**

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a mozková mrtvice. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, 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 Uzpruvo se nedoporučuje používat u dětí s Crohnovou chorobou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

## **Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Uzpruvo**

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 Uzpruvo nemáte být očkován(a) určitými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Uzpruvo podáván během těhotenství, informujte o léčbě přípravkem Uzpruvo dětského lékaře před tím, než Vašemu dítěti bude podána jakákoli vakcína, 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 Uzpruvo dostávala během těhotenství, ledaže by dětský lékař 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 ustekinumabu v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s ustekinumabem u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Uzpruvo v těhotenství.
- Jste-li žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, měla byste se vyhnout otěhotnění a během léčby přípravkem Uzpruvo a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek Uzpruvo dostávala, může mít Vaše dítě větší riziko vzniku infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Uzpruvo, je důležité o tom informovat dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky před tím, než Vašemu dítěti bude podána jakákoli vakcína. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují podat v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Uzpruvo dostávala během těhotenství, ledaže by dětský lékař 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 Uzpruvo - nedělejte obojí.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

## **Uzpruvo obsahuje sodík a polysorbát 80**

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

## **3. Jak se Uzpruvo používá**

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

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

## **Jaká dávka přípravku Uzpruvo se podává**

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

### Dospělí ve věku od 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 dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Uzpruvo injekcí pod kůži (subkutánní injekce), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.

### Jak se Uzpruvo podává

- První dávku přípravku Uzpruvo k léčbě Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy podá lékař ve formě kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze).

Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak se přípravek Uzpruvo podává, zeptejte se lékaře.

### Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Uzpruvo

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 Uzpruvo

Není nebezpečné přestat přípravek Uzpruvo používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky onemocnění 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

**Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.**

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Příznaky zahrnují:
  - potíže s dýcháním nebo polykáním
  - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě 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 Uzpruvo 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 zápal 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, Vaš lékař může rozhodnout, že už přípravek Uzpruvo nebudete používat.

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

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a běžná rýma (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 („celulitida“) (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 Uzpruvo 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 Uzpruvo musíte sledovat příznaky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- horkou, 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.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků infekce. Mohou to být příznaky infekcí jako jsou 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 Uzpruvo, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, 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 závažná kožní onemocnění. 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 krku
- 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 vaginální 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 soubor příznaků podobných lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi 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 Uzpruvo uchovávat**

- Přípravek Uzpruvo 130 mg koncentrát pro infuzní roztok se podává v nemocnici nebo na klinice a pacienti jej tedy nemusí uchovávat ani s ním nakládat.
- 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.
- V případě potřeby lze neotevřenou injekční lahvičku uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu maximálně 7 dní v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pokud byla injekční lahvička uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nelze ji vrátit zpět do chladničky. Injekční lahvičku zlikvidujte, pokud ji nepoužijete do 7 dnů při uchovávání při pokojové teplotě nebo po uplynutí původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte injekční lahvičkou s přípravkem Uzpruvo. 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 plavou velké částice (viz bod 6 „Jak Uzpruvo 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.
- Jestliže je porušený uzávěr.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Uzpruvo obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80 (E 433), sacharóza a voda pro injekci.

### Jak Uzpruvo vypadá a co obsahuje toto balení

Uzpruvo je čirý, bezbarvý až světle žlutý koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) prakticky bez viditelných částic. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné 30ml injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml koncentrátu pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

### Držitel rozhodnutí o registraci

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

### Výrobci

Alvotek Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Island

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

#### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +372 53072153

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +371 28016404

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

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

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

#### Sledovatelnost:

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

#### Pokyny k ředění:

Přípravek Uzpruvo koncentrát pro infuzní roztok musí ředit a připravovat zdravotník za využití aseptické techniky.

1. Na základě pacientovy tělesné hmotnosti vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Uzpruvo, který bude potřeba (viz bod 3, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Uzpruvo obsahuje 130 mg ustekinumabu.
2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného, který odpovídá přidávanému objemu přípravku Uzpruvo, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku Uzpruvo 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 Uzpruvo 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 se u něj pozorují viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizí částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do osmi 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 8 hodin od naředění v infuzním vaku. Chraňte před mrazem.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Uzpruvo 45 mg injekční 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. Pokud jste rodič nebo ošetřovatel, který bude podávat dítěti přípravek Uzpruvo, 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 Uzpruvo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uzpruvo používat
3. Jak se Uzpruvo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Uzpruvo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Uzpruvo a k čemu se používá**

##### **Co je Uzpruvo**

Uzpruvo obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozpoznávají a specificky se vážou na jiné určité proteiny v těle.

Uzpruvo patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva. Tyto přípravky působí tak, že tlumí část imunitního systému.

##### **K čemu se Uzpruvo používá**

Uzpruvo se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková (ložisková) psoriáza - u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let
- psoriatická artritida - u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých

##### **Plaková psoriáza**

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

Uzpruvo se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou používat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo u kterých tato léčba nebyla účinná.

Uzpruvo se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nesnášejí fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba nebyla účinná.

### **Psoriatická artritida**

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou (psoriázou). Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně dobře reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Uzpruvo pro:

- zmírnění 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 dobře reagovat nebo pokud je nebudete snášet, může Vám být podáván přípravek Uzpruvo ke zmírnění příznaků onemocnění.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uzpruvo používat**

### **Nepoužívejte přípravek Uzpruvo**

- **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 významnou.

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

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Uzpruvo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením každé léčby lékař zkontroluje Váš stav. 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 Uzpruvo. Pokud lékař usoudí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

### **Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky**

Uzpruvo může působit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na určité příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek Uzpruvo. Úplný přehled těchto nežádoucích účinků je uveden v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.

### **Než začnete přípravek Uzpruvo používat, poraďte se se svým lékařem:**

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na přípravek Uzpruvo. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** - imunosupresiva jako je Uzpruvo tlumí část imunitního systému. To může zvýšit riziko vzniku 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 měl(a) v nedávné době infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se postižení kůže** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud podstupujete jakýkoliv jiný způsob léčby psoriázy a nebo psoriatické artritidy** - pokud používáte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také utlumit část imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby společně s přípravkem Uzpruvo nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat pravděpodobnost onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.

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

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

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu zahrnující kožní lupus nebo soubor příznaků, které připomínají lupus. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

### **Srdeční infarkt a mozková mrtvice**

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a mozková mrtvice. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, 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 Uzpruvo se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, ani u dětí a dospívajících s psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

### **Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Uzpruvo**

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 Uzpruvo nemáte být očkován(a) určitými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Uzpruvo podáván během těhotenství, informujte o léčbě přípravkem Uzpruvo dětského lékaře před tím, než Vašemu dítěti bude podána jakákoli vakcína, 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 Uzpruvo dostávala během těhotenství, ledaže by dětský lékař 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 ustekinumabu v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s ustekinumabem u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Uzpruvo v těhotenství.
- Jste-li žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, je třeba se vyhnout otěhotnění a během léčby přípravkem Uzpruvo a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek Uzpruvo dostávala, může mít Vaše dítě větší riziko vzniku infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Uzpruvo, je důležité o tom informovat dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky před tím, než Vašemu dítěti bude podána jakákoli vakcína. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují podat v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Uzpruvo dostávala během těhotenství, ledaže by dětský lékař 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 Uzpruvo - nedělejte obojí.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

## **Uzpruvo obsahuje polysorbát 80**

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

### **3. Jak se Uzpruvo používá**

Přípravek Uzpruvo je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, pro která je přípravek Uzpruvo 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 Uzpruvo se podává**

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

#### **Dospělí ve věku od 18 let**

##### **Psoriáza nebo psoriatická artritida**

- Doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku Uzpruvo. 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 Uzpruvo podá lékař ve formě kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Uzpruvo, a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů injekcí pod kůži (subkutánně).
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Uzpruvo podávat každých 8 týdnů. Kdy dostanete další dávku, určí lékař.

#### **Děti a dospívající ve věku od 6 let**

##### **Psoriáza**

- Lékař pro Vás určí správnou dávku, včetně množství (objemu) přípravku Uzpruvo, aby Vám byla podána správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 0,75 mg na kilogram tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

#### **Jak se Uzpruvo podává**

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

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

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Uzpruvo, než jste měl(a)**

Jestliže jste si podala nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Uzpruvo, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Uzpruvo**

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 Uzpruvo**

Není nebezpečné přestat přípravek Uzpruvo používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky onemocnění 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

**Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.**

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Příznaky zahrnují:
  - potíže s dýcháním nebo polykáním
  - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě 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).

**Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal 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 přípravek Uzpruvo nebudete používat.

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

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a běžná rýma (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 Uzpruvo 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 Uzpruvo musíte sledovat příznaky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- horkou, 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.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků infekce. Mohou to být příznaky infekcí jako jsou 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 Uzpruvo, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, 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 závažná kožní onemocnění. 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 krku
- 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 vaginální 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 („obrta lícního nervu“ nebo „Bellova obrta“), 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 soubor příznaků podobných lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi 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 Uzpruvo uchovávat**

- 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 injekčními lahvičkami. 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 plavou velké částice (viz bod 6 „Jak Uzpruvo 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.

Přípravek Uzpruvo je určen pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývající v injekční lahvičce a injekční stříkačce se musí zlikvidovat. 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 Uzpruvo obsahuje**

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, voda pro injekci.

#### **Jak Uzpruvo vypadá a co obsahuje toto balení**

Uzpruvo je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok prakticky bez viditelných částic. Je dodáván v krabici obsahující 1 skleněnou injekční lahvičku o objemu 2 ml určenou k jednorázovému použití. Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**Výrobce**

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Island

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

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

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +372 53072153

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +371 28016404

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

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

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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

## Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra podají první injekci. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek Uzpruvo podávat sám (sama). Pokud se tak stane, budete zacvičen(a), jak si přípravek Uzpruvo podávat injekčně. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám/sama podávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

- Přípravek Uzpruvo nesmí být mísen s jinými injekčními roztoky.
- Netřeptejte injekční lahvičkou s přípravkem Uzpruvo. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Lék nepoužívejte, pokud s ním bylo silně třepáno.

### 1. Zkontrolujte počet injekčních lahviček a připravte si potřebný zdravotnický materiál:

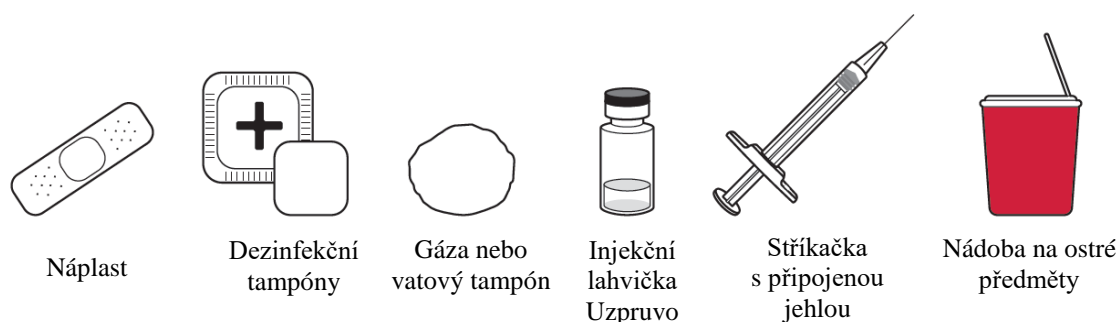
Vyndejte injekční lahvičku(y) z chladničky. Nechte stát injekční lahvičku půl hodiny při pokojové teplotě. Tím dosáhne roztok vhodné teploty pro injekci.

Zkontrolujte, že

- počet injekčních lahviček a síly jsou správné
  - Má-li být aplikována dávka 45 mg nebo menší, dostanete jednu 45mg injekční lahvičku přípravku Uzpruvo.
  - Má-li být aplikována dávka 90 mg, dostanete dvě 45mg injekční lahvičky přípravku Uzpruvo a budete si muset píchnout dvě injekce. Pro tyto dvě injekce zvolte dvě odlišná místa (například pro jednu injekci pravé stehno a pro další injekci levé stehno) a aplikujte obě injekce těsně za sebou. Pro každou injekci použijte novou jehlu a injekční stříkačku.
- máte správný léčivý přípravek
- dosud neuplynula doba použitelnosti
- injekční lahvička není poškozená a uzávěr není porušen
- roztok v injekční lahvičce je čirý až slabě opalizující (má perleťový nádech), bezbarvý až světle žlutý
- roztok není zbarvený nebo zakalený a neobsahuje cizí částice
- roztok není zmrzlý.

Děti a dospívající o tělesné hmotnosti méně než 60 kg potřebují nižší dávku než 45 mg. Ujistěte se, že znáte správné množství (objem), které je třeba odebrat z injekční lahvičky, a že máte správný typ injekční stříkačky potřebný pro dávku. Pokud neznáte typ injekční stříkačky nebo správné množství přípravku, kontaktujte svého lékaře pro bližší instrukce.

Připravte si vše, co budete potřebovat a položte to na čistý povrch. Budete potřebovat injekční stříkačku, jehlu a antiseptický (dezinfekční) tampón, gázu nebo vatový tampón a nádobu na ostré předměty (viz obrázek 1).



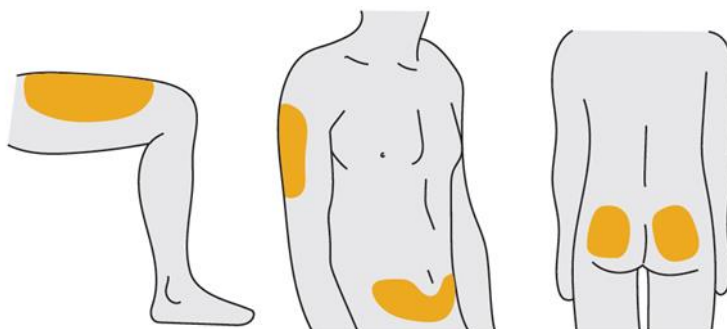
Obrázek 1

### 2. Vyberte si a připravte místo na injekci:

Vyberte si místo injekce (viz obrázek 2)

- Přípravek Uzpruvo se injikuje pod kůži (subkutánně).
- Dobrým místem pro injekci je horní část stehna, hýždě 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 on nebo ona může vybrat místo injekce na horní části paže.



\*Žlutá místa se doporučují pro aplikaci injekce

Obrázek 2

Připravte místa injekce

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

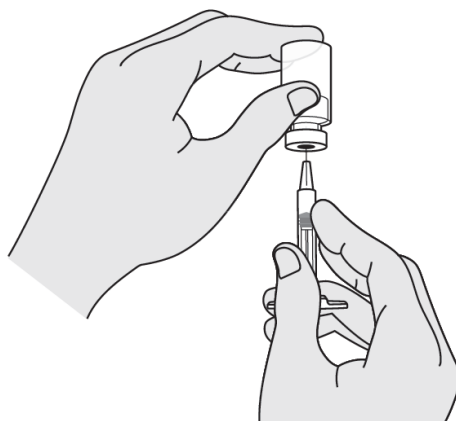
### 3. Připravte dávku:

- Odstraňte víčko z injekční lahvičky (viz obrázek 3)



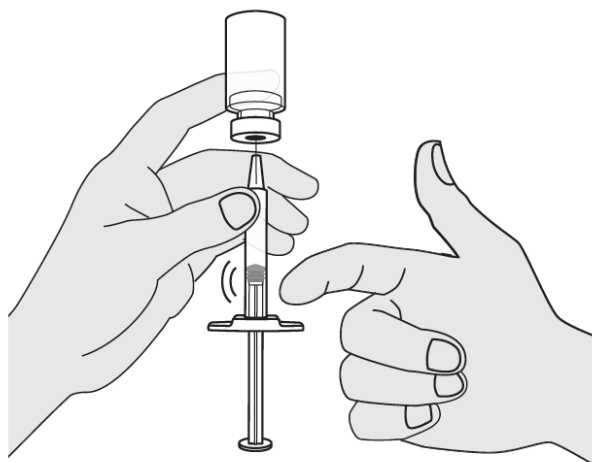
Obrázek 3

- Neodstraňujte zátku.
- Očistěte zátku dezinfekčním tampónem.
- Položte injekční lahvičku na rovný povrch.
- Vezměte injekční stříkačku a odstraňte kryt jehly.
- Nedotýkejte se jehly, ani se jehlou nedotkněte čehokoli jiného.
- Propíchněte jehlou pryžovou zátku.
- Otočte injekční lahvičku se stříkačkou dnem vzhůru.
- Táhněte pístem injekční stříkačky, abyste naplnil(a) stříkačku tekutinou v množství dle předpisu lékaře.
- Je důležité, aby jehla byla stále v roztoku. To brání tvorbě vzduchových bublin ve stříkačce (viz obrázek 4)



Obrázek 4

- Vytáhněte jehlu z injekční lahvičky.
- Držte stříkačku s jehlou směrem nahoru, abyste viděl(a), zda jsou uvnitř nějaké vzduchové bubliny.
- Pokud tam jsou vzduchové bubliny, poklepejte jemně na stěnu, dokud se vzduchové bubliny nepřemístí do vrchní části stříkačky (viz obrázek 5).



Obrázek 5

- Potom tlačte na píst, dokud nejsou odstraněny všechny vzduchové bubliny (ale žádná tekutina).
- Neodkládejte injekční stříkačku a zabraňte dotyku jehly s čímkoli.

#### 4. Injikujte dávku:

- Jemně stiskněte očistěnou kůži mezi palec a ukazováček. Netiskněte ji pevně.
- Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže.
- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až injikujete všechnu roztok. Na píst tlačte jemně a rovnoměrně a udržujte kůži jemně stisknutou.
- Když je píst stlačen až nadoraz, vytáhněte jehlu a povolte kůži.

#### 5. Po aplikaci injekce:

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

## **6. Likvidace:**

- Použité stříkačky a jehly je nutno umístit do nádoby odolné proti propíchnutí, například do nádoby na ostré předměty. Nikdy nepoužívejte již použité jehly a injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti druhých. Obal zlikvidujte v souladu s místními předpisy.
- Prázdné injekční lahvičky, tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Uzpruvo 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 ošetřovatel, který bude podávat dítěti přípravek Uzpruvo, 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 Uzpruvo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uzpruvo používat
3. Jak se Uzpruvo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Uzpruvo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Uzpruvo a k čemu se používá**

##### **Co je Uzpruvo**

Uzpruvo obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozpoznávají a specificky se vážou na jiné určité proteiny v těle.

Uzpruvo patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva. Tyto přípravky působí tak, že tlumí část imunitního systému.

##### **K čemu se Uzpruvo používá**

Uzpruvo se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková (ložisková) psoriáza - u dospělých a dětí od 6 let
- psoriatická artritida - u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých

##### **Plaková psoriáza**

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

Uzpruvo se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou používat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo u kterých tato léčba nebyla účinná.

Uzpruvo se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nesnášejí fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba nebyla účinná.

### **Psoriatická artritida**

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou (psoriázou). Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně dobře reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Uzpruvo pro:

- zmírnění 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 dobře reagovat nebo pokud je nebudete snášet, může Vám být podáván přípravek Uzpruvo ke zmírnění příznaků onemocnění.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uzpruvo používat**

### **Nepoužívejte přípravek Uzpruvo**

- **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 významnou.

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

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Uzpruvo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením každé léčby lékař zkontroluje Váš stav. 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 Uzpruvo. Pokud lékař usoudí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

### **Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky**

Uzpruvo může působit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na určité příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek Uzpruvo. Úplný přehled těchto nežádoucích účinků je uveden v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.

### **Než začnete přípravek Uzpruvo používat, poraďte se se svým lékařem:**

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na přípravek Uzpruvo. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** - imunosupresiva jako je Uzpruvo tlumí část imunitního systému. To může zvýšit riziko vzniku 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 měl(a) v nedávné době infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se postižení kůže** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud podstupujete jakýkoliv jiný způsob léčby psoriázy a nebo psoriatické artritidy** - pokud používáte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také utlumit část imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby společně s přípravkem Uzpruvo nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat pravděpodobnost onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.

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

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

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu zahrnující kožní lupus nebo soubor příznaků, které připomínají lupus. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

### **Srdeční infarkt a mozková mrtvice**

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a mozková mrtvice. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, 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 Uzpruvo se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, ani u dětí a dospívajících s psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

### **Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Uzpruvo**

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 Uzpruvo nemáte být očkován(a) určitými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Uzpruvo podáván během těhotenství, informujte o léčbě přípravkem Uzpruvo dětského lékaře před tím, než Vašemu dítěti bude podána jakákoli vakcína, 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 Uzpruvo dostávala během těhotenství, ledaže by dětský lékař 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 ustekinumabu v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s ustekinumabem u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Uzpruvo v těhotenství.
- Jste-li žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, měla byste se vyhnout otěhotnění a během léčby přípravkem Uzpruvo a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek Uzpruvo dostávala, může mít Vaše dítě větší riziko vzniku infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Uzpruvo, je důležité o tom informovat dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky před tím, než Vašemu dítěti bude podána jakákoli vakcína. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují podat v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Uzpruvo dostávala během těhotenství, ledaže by dětský lékař 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 Uzpruvo - nedělejte obojí.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

## **Uzpruvo obsahuje polysorbát 80**

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

### **3. Jak se Uzpruvo používá**

Přípravek Uzpruvo je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, pro která je přípravek Uzpruvo 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 Uzpruvo se podává**

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

#### **Dospělí ve věku od 18 let**

##### **Psoriáza nebo psoriatická artritida**

- Doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku Uzpruvo. 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 Uzpruvo podá lékař ve formě kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Uzpruvo, a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů injekcí pod kůži (subkutánně).
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Uzpruvo podávat každých 8 týdnů. Kdy dostanete další dávku, určí lékař.

#### **Děti a dospívající ve věku od 6 let**

##### **Psoriáza**

- Lékař pro Vás určí správnou dávku, včetně množství (objemu) přípravku Uzpruvo, aby Vám byla podána správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pro děti, které potřebují dostat nižší dávku než celých 45 mg, je k dispozici 45mg injekční lahvička.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 0,75 mg na kg tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

#### **Jak se Uzpruvo podává**

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

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

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Uzpruvo, než jste měl(a)**

Jestliže jste si podala nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Uzpruvo, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdný.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Uzpruvo**

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 Uzpruvo**

Není nebezpečné přestat přípravek Uzpruvo používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky onemocnění 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

**Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.**

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Příznaky zahrnují:
  - potíže s dýcháním nebo polykáním
  - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě 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).

**Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal 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 přípravek Uzpruvo nebudete používat.

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

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a běžná rýma (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 Uzpruvo 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

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

Během používání přípravku Uzpruvo musíte sledovat příznaky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- horkou, 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.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků infekce. Mohou to být příznaky infekcí jako jsou 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 Uzpruvo, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, 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 závažná kožní onemocnění. 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 krku
- 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 vaginální 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 (erytrodermická 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 soubor příznaků podobných lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi 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 Uzpruvo 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.
- Předplněná injekční stříkačka se má před podáním nechat zahřát na pokojovou teplotu (přibližně půl hodiny).
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky Uzpruvo také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem. Jakmile byla předplněná injekční stříkačka vyjmuta z chladničky, zaznamenejte si datum likvidace do určeného místa na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte předplněnou injekční stříkačkou. 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 plavou velké částice (viz bod 6 „Jak Uzpruvo 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.

Uzpruvo je určen pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývající v injekční stříkačce se musí zlikvidovat.

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 Uzpruvo 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, voda pro injekci.

### Jak Uzpruvo vypadá a co obsahuje toto balení

Uzpruvo je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok prakticky bez viditelných částic. Je dodáván v krabici obsahující 1 skleněnou předplněnou injekční stříkačku o objemu 1 ml určenou k jednorázovému použití. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

### Výrobci

Alvotek Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Island

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

#### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

#### **Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +372 53072153

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

#### **Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

#### **Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

#### **Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

#### **Polska**

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

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA

Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

**Portugal**

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&amp;D SRL

Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována****Další zdroje informací**

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

Podrobné informace o tomto přípravku, včetně videa o používání předplněné injekční stříkačky, jsou k dispozici po načtení níže uvedeného QR kódu nebo na krabičce pomocí chytrého telefonu. Stejně informace jsou k dispozici také na následující adrese: [uzpruvopatients.com](http://uzpruvopatients.com) bude připojen QR kód

## Návod k podání injekce

### NÁVOD K POUŽITÍ

#### Uzpruvo 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce ustekinumab k podkožnímu podání

**Před použitím přípravku Uzpruvo injekční roztok v předplněné injekční stříkačce si pozorně přečtěte tento návod k použití.**

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra podají první injekci. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek Uzpruvo podávat sám (sama). Pokud se tak stane, budete zacvičen(a), jak si přípravek Uzpruvo podávat injekčně. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) podávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

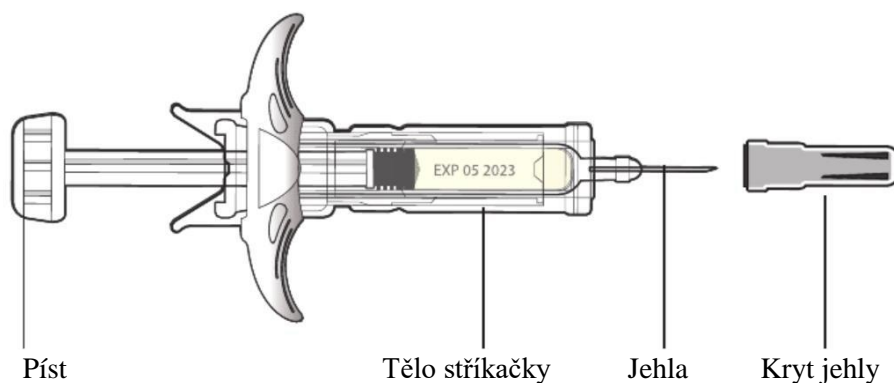
#### Důležité informace:

- Pouze k podkožnímu podání
- Nemíchejte přípravek Uzpruvo s jinými roztoky pro injekci
- Netřepejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Uzpruvo. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Nepoužívejte přípravek, pokud jím bylo silně třepáno. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku.

Zkontrolujte předplněnou stříkačku(y), abyste se ujistil(a), že:

- počet předplněných injekčních stříkaček a síly jsou správné
  - Je-li Vaše dávka 45 mg, dostanete jednu 45mg předplněnou injekční stříkačku přípravku Uzpruvo.
  - Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete dvě 45mg předplněné injekční stříkačky přípravku Uzpruvo a budete si muset podat dvě injekce. Pro tyto dvě injekce zvolte dvě odlišná místa (například pro jednu injekci pravé stehno a pro další injekci levé stehno) a podejte si obě injekce těsně za sebou.
- máte správný léčivý přípravek
- dosud neuplynula doba použitelnosti
- předplněná injekční stříkačka není poškozená
- roztok v předplněné injekční stříkačce je čirý, bezbarvý až světle žlutý a prakticky bez viditelných částic
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý
- před podáním se má roztok nechat zahřát na pokojovou teplotu (přibližně půl hodiny)

Na Obrázku 1 je znázorněna předplněná injekční stříkačka s přípravkem Uzpruvo

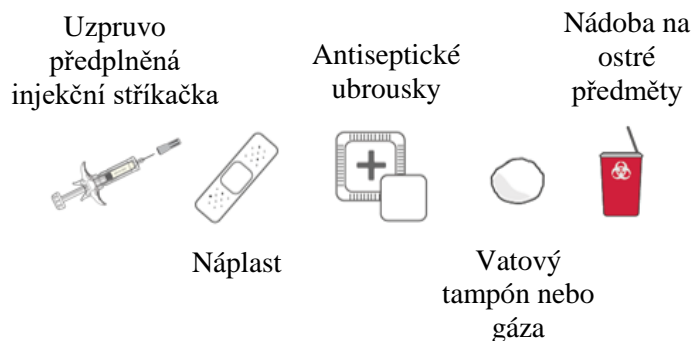


Obrázek 1

#### 1. Příprava materiálů

Přichystejte si věci, které budete potřebovat k přípravě a podání injekce. Budete potřebovat:

- Antiseptický (dezinfekční) ubrousek
  - Vatový tampón nebo čtvereček gázy
  - Náplast
  - Předepsanou dávku přípravku Uzpruvo (viz obrázek 1)
  - Nádobu na ostré předměty odolnou proti propíchnutí (není součástí balení). Viz obrázek 2.
- Připravte si vše, co budete potřebovat, a položte to na čistý povrch.

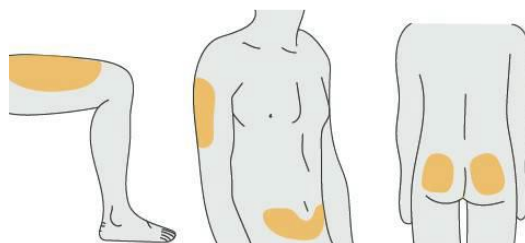


Obrázek 2

## 2. Vyberte si a připravte místo pro podání injekce:

Vyberte si místo pro podání injekce (viz obrázek 3)

- Uzpruvo se podává injekčně pod kůži (subkutánně)
- Zvolte si místo pro injekci. Dobrým místem pro injekci je horní část stehna, hýždě nebo oblast břicha, nejméně 5 cm od pupíku
- Jestliže Vám bude někdo pomáhat s podáním injekce, potom může vybrat místo injekce na vnější straně horní části paže (viz obrázek 3)
- Pro každou injekci použijte jiné místo vpichu. Nepodávejte injekci do oblasti kůže, která je citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo tvrdá



Žlutě vyznačené oblasti se doporučují pro podání injekce

Obrázek 3

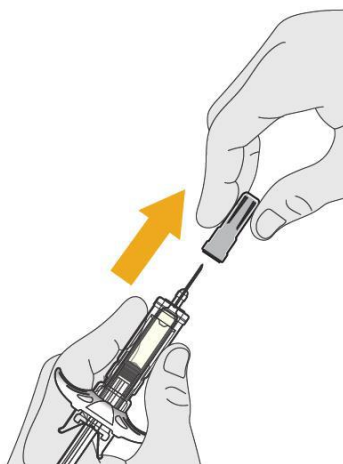
Připravte místo pro podání injekce

- Umyjte si velmi dobře ruce mýdlem a teplou vodou.
- Místo na kůži, kam si plánujete podat injekci, očistěte antiseptickým ubrouskem.
- Nedotýkejte se znovu tohoto místa před podáním injekce. Před injekcí nechte kůži oschnout
- Nefoukejte na očištěné místo
- Nepodávejte injekci přes oděv

## 3. Odstraňte kryt jehly (viz obrázek 4):

- Kryt jehly odstraňte, až když jste připraven(a) si podat injekci přípravku Uzpruvo
- Při sejmutí krytu jehly se nesmíte dotýkat pístu
- Jednou rukou uchopte tělo předplněné injekční stříkačky a rovnou stáhněte kryt jehly (viz obrázek 4)
- Vložte kryt jehly do nádoby na odpad. Nedávejte kryt zpět na jehlu.

- Na konci jehly můžete vidět kapku tekutiny. To je normální
- Nedotýkejte se jehly, ani se jehlou nedotkněte čehokoli jiného
- Injekci si podejte ihned po odstranění krytu jehly

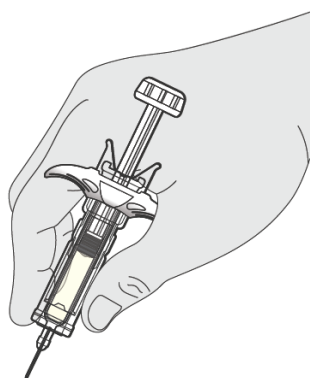


Obrázek 4

#### 4. Podejte si dávku:

Uchopte injekční stříkačku:

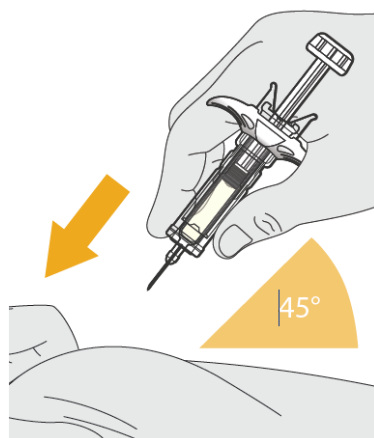
- Držte tělo předplněné injekční stříkačky jednou rukou mezi palcem a ukazováčkem (obrázek 5)
- Pokud Vám předplněná injekční stříkačka s odkrytou jehlou upadla na zem, nepoužívejte ji. V tomto případě, prosím, kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka
- Nikdy nevytahujte píst zpět



Obrázek 5

Stiskněte kůži a vpíchněte jehlu:

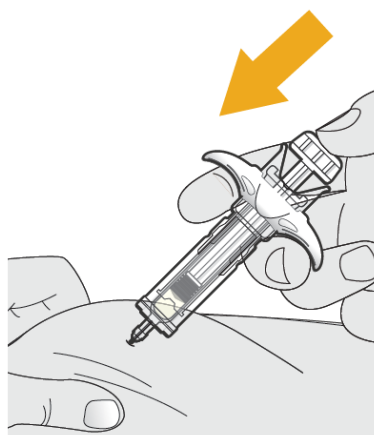
- Druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast kůže. Pevně držte
- Rychlým přímým pohybem vpíchněte jehlu do sevřené kůže pod úhlem asi 45 stupňů (viz obrázek 6)



Obrázek 6

Vstříkněte léčivý přípravek:

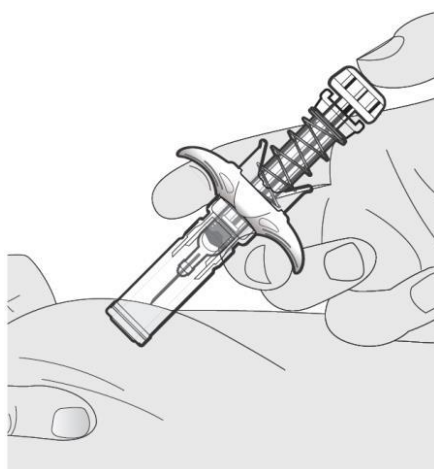
- Vstříkněte všechno roztok tak, že palcem zatlačíte píst až na doraz, aby se předplněná injekční stříkačka vyprázdnila (viz obrázek 7)



Obrázek 7

Nechte jehlu, aby se zasunula:

- Když je píst stlačen až nadoraz, udržujte tlak palcem na píst. Vytáhněte jehlu a povolte kůži
- Pomalu sundejte palec z hlavy pístu. Píst se s prstem posune nahoru a zasune jehlu do chrániče jehly (viz obrázek 8)



Obrázek 8

### 5. Po podání injekce:

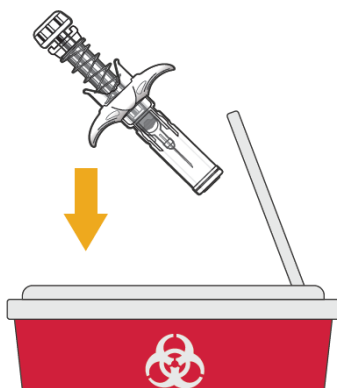
- Po dokončení injekce přitlačte na kůži v místě vpichu na několik vteřin vatový tampón nebo gázu (obrázek 9)
- V místě vpichu injekce se může objevit malé množství krve. To je normální.
- Netřete místo vpichu.
- Pokud je to třeba, můžete místo vpichu přelepit menší náplastí.



Obrázek 9

### 6. Likvidace:

- Použité injekční stříkačky ihned vložte do nádoby odolné proti propíchnutí, například do nádoby na ostré předměty, v souladu s místními předpisy. Prázdné injekční stříkačky nevyhazujte do domovního odpadu (obrázek 10).
- Vyhoďte antiseptické ubrousky, vatový tampón nebo gázu a ostatní pomůcky do domácího odpadu (koše)
- Nikdy nepoužívejte již použité injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti dalších osob



Obrázek 10

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Uzpruvo 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 ošetřovatel, který bude podávat dítěti přípravek Uzpruvo, 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 Uzpruvo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uzpruvo používat
3. Jak se Uzpruvo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Uzpruvo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Uzpruvo a k čemu se používá

##### Co je Uzpruvo

Uzpruvo obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozpoznávají a specificky se vážou na jiné určité proteiny v těle.

Uzpruvo patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva. Tyto přípravky působí tak, že tlumí část imunitního systému).

##### K čemu se Uzpruvo používá

Uzpruvo se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková (ložisková) psoriáza - u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let
- psoriatická artritida - u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých

##### Plaková psoriáza

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

Uzpruvo se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou používat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo u kterých tato léčba nebyla účinná.

Uzpruvo se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nesnášejí fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba nebyla účinná.

### **Psoriatická artritida**

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou (psoriázou). Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně dobře reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Uzpruvo pro:

- zmírnění 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 dobře reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Uzpruvo ke zmírnění příznaků onemocnění.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uzpruvo používat**

### **Nepoužívejte přípravek Uzpruvo**

- **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 významnou.

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

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Uzpruvo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením každé léčby lékař zkontroluje Váš stav. 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 Uzpruvo. Pokud lékař usoudí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

### **Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky**

Uzpruvo může působit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na určité příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek Uzpruvo. Úplný přehled těchto nežádoucích účinků je uveden v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.

### **Než začnete přípravek Uzpruvo používat, poraďte se se svým lékařem:**

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na přípravek Uzpruvo. Poráďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** - imunosupresiva jako je Uzpruvo tlumí část imunitního systému. To může zvýšit riziko vzniku 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 měl(a) v nedávné době infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se postižení kůže** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud podstupujete jakýkoliv jiný způsob léčby psoriázy a nebo psoriatické artritidy** - pokud používáte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také utlumit část imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby společně s přípravkem Uzpruvo nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat pravděpodobnost onemocnění souvisejících s oslabením

imunitního systému.

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

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

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu zahrnující kožní lupus nebo soubor příznaků, které připomínají lupus. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

### **Srdeční infarkt a mozková mrtvice**

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a mozková mrtvice. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, 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 Uzpruvo se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, ani u dětí a dospívajících s psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

### **Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Uzpruvo**

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 Uzpruvo nemáte být očkován(a) určitými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Uzpruvo podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Uzpruvo dětského lékaře před tím, než bude Vašemu dítěti podána jakákoli vakcína, 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 Uzpruvo dostávala během těhotenství, ledaže by dětský lékař 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 ustekinumabu v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s ustekinumabem u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Uzpruvo v těhotenství.
- Jste-li žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, je třeba se vyhnout otěhotnění a během léčby přípravkem Uzpruvo a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek Uzpruvo dostávala, může mít Vašeho dítě větší riziko vzniku infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Uzpruvo, je důležité o tom informovat dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky před tím, než Vašemu dítěti bude podána jakákoli vakcína. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují podat v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Uzpruvo dostávala během těhotenství, ledaže by dětský lékař 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 Uzpruvo - nedělejte obojí.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

## **Uzpruvo obsahuje polysorbát 80**

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

## **3. Jak se Uzpruvo používá**

Přípravek Uzpruvo je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, pro která je přípravek Uzpruvo 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 Uzpruvo se podává**

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

#### **Dospělí ve věku od 18 let**

##### ***Psoriáza nebo psoriatická artritida***

- Doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku Uzpruvo. 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 Uzpruvo podá lékař ve formě kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Uzpruvo, a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů injekcí pod kůži (subkutánně).
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Uzpruvo podávat každých 8 týdnů. Kdy dostanete další dávku, určí lékař.

#### **Děti a dospívající ve věku od 6 let**

##### ***Psoriáza***

- Lékař pro Vás určí správnou dávku, včetně množství (objemu) přípravku Uzpruvo, aby Vám byla podána správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pro děti, které potřebují dostat nižší dávku než celých 45 mg, je k dispozici 45mg injekční lahvička.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 0,75 mg na kg tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Uzpruvo je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

### **Jak se Uzpruvo podává**

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

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

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

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Uzpruvo, než jste měl(a)**

Jestliže jste si podal(a) nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Uzpruvo, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte vnější obal (krabičku) od léku, i když je prázdný.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Uzpruvo**

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 Uzpruvo**

Není nebezpečné přestat přípravek Uzpruvo používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky onemocnění 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

**Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.**

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Příznaky zahrnují:
  - potíže s dýcháním nebo polykáním
  - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě 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).

**Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal 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 přípravek Uzpruvo nebudete používat.

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

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a běžná rýma (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 Uzpruvo 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 Uzpruvo musíte sledovat příznaky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- horkou, 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.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků infekce. Mohou to být příznaky infekcí jako jsou 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 Uzpruvo, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, 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 závažná kožní onemocnění. 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 krku
- 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 vaginální 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 soubor příznaků podobných lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi 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 Uzpruvo 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.
- Předplněná injekční stříkačka se má před podáním nechat zahřát na pokojovou teplotu (přibližně půl hodiny).
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky Uzpruvo také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem. Jakmile byla předplněná injekční stříkačka vyjmuta z chladničky, zaznamenejte si datum likvidace do určeného místa na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřepte předplněnou injekční stříkačkou. 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 plavou velké částice (viz bod 6 „Jak Uzpruvo 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.

Uzpruvo je určen pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývající v injekční stříkačce se musí zlikvidovat.

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 Uzpruvo 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, voda pro injekci.

### Jak Uzpruvo vypadá a co obsahuje toto balení

Uzpruvo je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok prakticky bez viditelných částic. Je dodáván v krabičce obsahující 1 skleněnou předplněnou injekční stříkačku o objemu 1 ml určenou k jednorázovému použití. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

### Výrobci

Alvotek Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Island

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

#### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

#### **Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +372 53072153

#### **Ελλάδα**

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

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

#### **Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

#### **Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

#### **Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**España**

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO – Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA

Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

**Polska**

STADA Pharm Sp. z.o.o.

Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&amp;D SRL

Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována****Další zdroje informací**

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

Podrobné informace o tomto přípravku, včetně videa o používání předplněné injekční stříkačky, jsou k dispozici po načtení níže uvedeného QR kódu nebo na krabici pomocí chytrého telefonu. Stejně informace jsou k dispozici také na následující adrese: [uzpruvopatients.com](http://uzpruvopatients.com)  
bude připojen QR kód

## Návod k podání injekce

### NÁVOD K POUŽITÍ

#### Uzpruvo 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce ustekinumab k podkožnímu podání

**Před použitím přípravku Uzpruvo injekční roztok v předplněné injekční stříkačce si pozorně přečtěte tento návod k použití.**

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra podají první injekci. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek Uzpruvo podávat sám (sama). Pokud se tak stane, budete zacvičen(a), jak si přípravek Uzpruvo podávat injekčně. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám/sama podávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

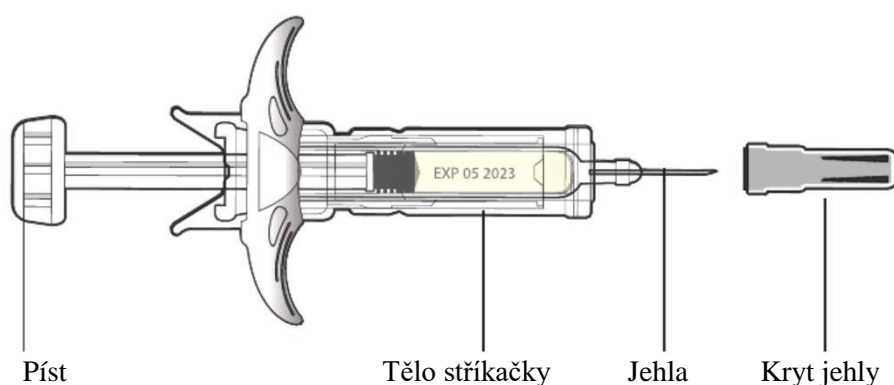
#### Důležité informace:

- Pouze k podkožnímu podání
- Nemíchejte přípravek Uzpruvo s jinými roztoky pro injekci
- Netřepejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Uzpruvo. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Nepoužívejte přípravek, pokud jím bylo silně třepáno. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku.

Zkontrolujte předplněnou stříkačku(y), abyste se ujistil(a), že:

- počet předplněných injekčních stříkaček a síly jsou správné
  - Má-li být aplikována dávka 90 mg, dostanete jednu 90mg předplněnou injekční stříkačku přípravku Uzpruvo.
- máte správný léčivý přípravek
- dosud neuplynula doba použitelnosti
- předplněná injekční stříkačka není poškozená
- roztok v předplněné injekční stříkačce je čirý, bezbarvý až světle žlutý a prakticky bez viditelných částic
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý
- před podáním se má roztok nechat zahřát na pokojovou teplotu (přibližně půl hodiny)

Na obrázku 1 je znázorněna předplněná injekční stříkačka s přípravkem Uzpruvo



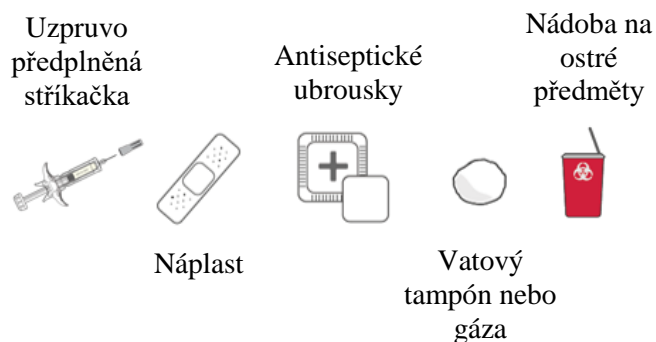
Obrázek 1

### 1. Příprava materiálů

Přichystejte si věci, které budete potřebovat k přípravě a podání injekce. Budete potřebovat:

- Antiseptický (dezinfekční) ubrousek
- Vatový tampón nebo čtvereček gázy
- Náplast
- Předepsanou dávku přípravku Uzpruvo (viz obrázek 1)

- Nádobu na ostré předměty odolnou proti propíchnutí (není součástí balení). Viz obrázek 2. Připravte si vše, co budete potřebovat a položte to na čistý povrch.



Obrázek 2

## 2. Vyberte si a připravte místo pro podání injekce:

Vyberte si místo pro podání injekce (viz obrázek 3)

- Uzpravo se podává injekčně pod kůži (subkutánně)
- Zvolte si místo pro injekci. Dobrým místem pro injekci je horní část stehna, hýždě nebo oblast břicha, nejméně 5 cm od pupku
- Jestliže Vám bude někdo pomáhat s podáním injekce, potom může vybrat místo injekce na vnější straně horní části paže (viz obrázek 3)
- Pro každou injekci použijte jiné místo vpichu. Nepodávejte injekci do oblasti kůže, která je citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo tvrdá



Žlutě vyznačené oblasti se doporučují pro podání injekce

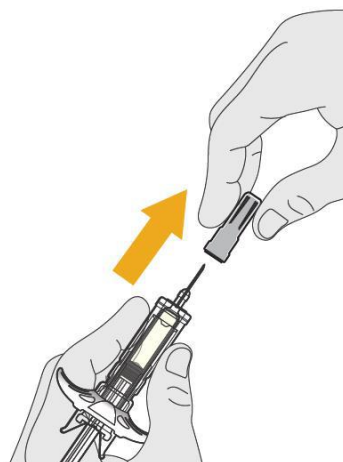
Obrázek 3

Připravte místo pro podání injekce

- Umyjte si velmi dobře ruce mýdlem a teplou vodou.
- Místo na kůži, kam si plánujete podat injekci, očistěte antiseptickým ubrouskem.
- Nedotýkejte se znovu tohoto místa před podáním injekce. Před injekcí nechte kůži oschnout
- Nefoukejte na očištěné místo
- Nepodávejte injekci přes oděv

## 3. Odstraňte krytku jehly (viz obrázek 4):

- Krytku jehly odstraňte, až když jste připraven(a) si podat injekci přípravku Uzpravo
- Při sejmutí krytu jehly se nesmíte dotýkat pístu
- Jednou rukou uchopte tělo předplněné injekční stříkačky a rovnou stáhněte kryt jehly (viz obrázek 4)
- Vložte kryt jehly do nádoby na odpad. Nedávejte kryt zpět na jehlu.
- Na konci jehly můžete vidět kapku tekutiny. To je normální
- Nedotýkejte se jehly, ani se jehlou nedotkněte čehokoli jiného
- Injekci si podejte ihned po odstranění krytu jehly

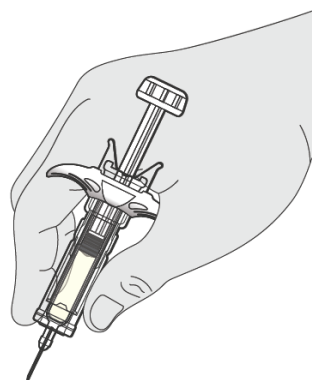


Obrázek 4

#### 4. Podejte si dávku:

Uchopte injekční stříkačku:

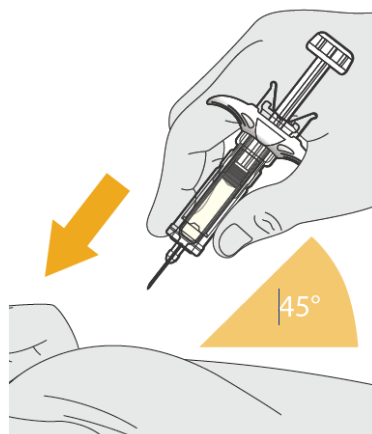
- Držte tělo předplněné injekční stříkačky jednou rukou mezi palcem a ukazováčkem (obrázek 5)
- Pokud Vám předplněná injekční stříkačka s odkrytou jehlou upadla na zem, nepoužívejte ji. V tomto případě, prosím, kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka
- Nikdy nevytahujte píst zpět



Obrázek 5

Stiskněte kůži a vpíchněte jehlu:

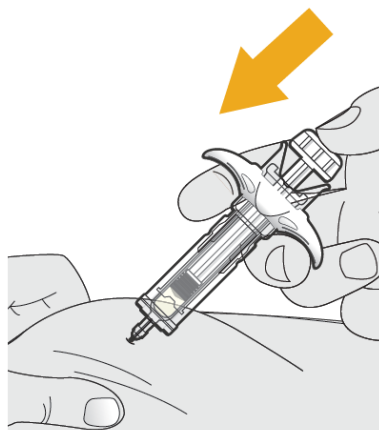
- Druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast kůže. Pevně držte
- Rychlým přímým pohybem vpíchněte jehlu do sevřené kůže pod úhlem asi 45 stupňů (viz obrázek 6)



Obrázek 6

Vstříkněte léčivý přípravek:

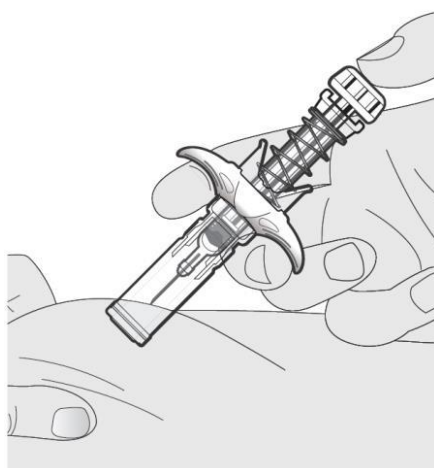
- Vstříkněte všechnu roztok tak, že palcem zatlačíte píst až na doraz, aby se předplněná injekční stříkačka vyprázdnila (viz obrázek 7)



Obrázek 7

Nechte jehlu, aby se zasunula:

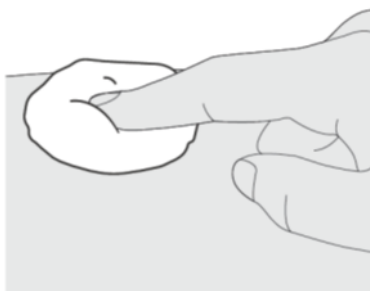
- Když je píst stlačen až nadoraz, udržujte tlak palcem na píst. Vytáhněte jehlu a povolte kůži
- Pomalu sundejte palec z hlavy pístu. Píst se s prstem posune nahoru a zasune jehlu do chrániče jehly (viz obrázek 8)



Obrázek 8

### 5. Po podání injekce:

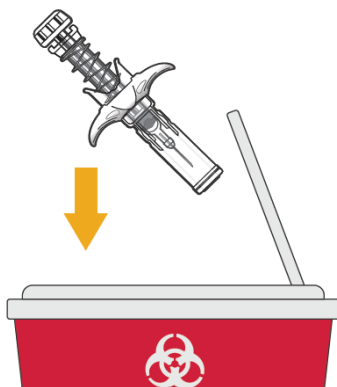
- Po aplikaci injekce přitlačte na kůži v místě vpichu na několik vteřin vatový tampón nebo gázu (obrázek 9)
- V místě vpichu injekce se může objevit malé množství krve. To je normální.
- Netřete místo vpichu.
- Pokud je to třeba, můžete místo vpichu přelepit menší náplastí.



Obrázek 9

#### 6. Likvidace:

- Použité injekční stříkačky ihned vložte do nádoby odolné proti propíchnutí, například do nádoby na ostré předměty, v souladu s místními předpisy. Prázdné injekční stříkačky nevyhazujte do domovního odpadu (obrázek 10).
- Vyhod'te antiseptické ubrousky, vatový tampón nebo gázu a ostatní pomůcky do domácího odpadu (koše)
- Nikdy nepoužívejte již použité injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti dalších osob



Obrázek 10