

Přípavek již není registrován

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

Eksunbi 130 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravovaná v buněčné linii vaječníku křečka čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a jeho pH je $6,0 \pm 0,3$. Osmolalita roztoku je 290 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba

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

Ulcerózní kolitida

Přípravek Eksunbi je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých buď odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu nebyla dostatečná nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali, případně je u nich tento způsob léčby kontraindikován (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Eksunbi koncentrát pro infuzní roztok je určen k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy. Přípravek Eksunbi koncentrát pro infuzní roztok se smí používat pouze k podání intravenózní indukční dávky.

Dávkování

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

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

Tabulka 1 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku Eksunbi

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

^a Přibližně 6 mg/kg

První subkutánní dávka se podává za 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Eksunbi injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl ustekinumab studován. Nelze proto dát žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Eksunbi 130 mg je určen pouze k intravenóznímu podání. Přípravek se musí podávat po dobu nejméně 1 hodiny.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Infekce

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

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

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

Před zahájením léčby ustekinumabem musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Ustekinumab nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací ustekinumabu. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nelze potvrdit adekvátní průběh léčby, je rovněž nutné zvážit před zahájením léčby ustekinumabem antituberkulózní léčbu. Pacienti používající ustekinumab musejí být během léčby a po jejím ukončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se rozvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a ustekinumab mu nesmí být podáván, dokud infekce neodezní.

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 je nezbytná zvýšená opatrnost, pokud se uvažuje o použití ustekinumabu u těchto pacientů.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s dlouhodobou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, mají být monitorováni s ohledem na 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 podávání ustekinumabu okamžitě přerušeno (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 odpovídající léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v peregistrační observační studii ustekinumabu byly pozorovány kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a 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 ustekinumabem. 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 ustekinumabem přerušena po dobu nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, by se měli s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného použití 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 ustekinumab mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

Dlouhodobá léčba ustekinumabem 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 neprokal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a ustekinumabu nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

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

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erythrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou by si měli lékaři pozorně všimnout příznaků erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba ustekinumabem 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 lupusu erythematosu a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci, nebo pokud jsou léze 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

V klinických studiích ve schválených indikacích nebyly pozorovány v souhrnu žádné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku 65 let a starších, kteří dostávali ustekinumab ve srovnání s mladšími pacienty, 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

Ustekinumab obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku". Nicméně ustekinumab se ředí infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s kontrolovanou dietou s nízkým obsahem sodíku (viz bod 6.6).

Polysorbát 80

Přípravek ustekinumab obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,40 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 ustekinumabem.

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- α látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům (např. léčiva proti TNF α 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 cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy, včetně biologických, nebo s fototerapií. 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 je vhodné se vyhnout podávání ustekinumabu 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 ustekinumabem a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu ustekinumabem, 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

Ustekinumab 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 hodnoceních 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 přípravku ustekinumab 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 Přehled 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 tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematoses
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, 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 poměry infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobné. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období četnost infekce 1,36/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s 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 na 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 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, incidence 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 za 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient za 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 placebem léčených pacientů (2 pacienti za 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 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 ze sledovaného období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná 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 na 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 poregistračním období byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s plakovou psoriázou

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ 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 β 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R β 1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými 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 řídí diferenciaci CD4⁺ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotypu, IL-23 indukuje dráhu T helperu 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 je spojena s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

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 přerušování drah cytokinů Th1 a Th17, které jsou hlavními patologiemi 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.

U pacientů s ulcerózní kolitidou vedla léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně CRP a fekálního kalprotektinu během indukční fáze, které se udrželo během udržovací fáze a prodloužení studie do 200. týdne.

Imunizace

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

Klinická účinnost

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně závažnou až

závažnou aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývojový program sestával ze dvou 8 týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a UNITI-2), následovaných 44 týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány 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 tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placebo.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF- α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF- α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF- α 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- α terapii netolerovalo.

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

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

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

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

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

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

* Selhání na anti-TNF- α

** Selhání na konvenční terapii

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

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

Přípavek již není registrován

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

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

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

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

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

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

[§] Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF- α refrakterní/intolerantní

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c 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 odpovědi byla definována jako CDAI skóre ≥ 220 bodů a zvýšení o ≥ 100 bodů od CDAI skóre na začátku. U těchto pacientů bylo za 16 týdnů po úpravě dávkování dosaženo klinické remise ve 41,4 % případů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostávali v tu dobu ustekinumab v dávce 90 mg podané subkutánní injekcí. O osm týdnů později dosáhlo 50,5 % pacientů klinické odpovědi a nadále dostávalo každých 8 týdnů udržovací dávku; z těchto pacientů, kteří pokračovali na udržovací dávce, si ve 44. týdnu většina odpověď udržela (68,1 %) a dosáhla remise (50,2 %), a to v podílech, které byly podobné podílům u pacientů, kteří na indukci ustekinumabem na začátku odpověděli.

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávalo každých 8 týdnů dávku 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů bylo za 16 týdnů po podání první subkutánní dávky ustekinumabu dosaženo klinické odpovědi u 70,6 % a u 39,2 % bylo dosaženo 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 jak u pacientů, kteří selhali na TNF-terapiích, tak těch, kteří selhali na konvenčních terapiích.

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

Endoskopie

U 252 pacientů s vhodnou výchozí endoskopickou aktivitou nemoci byl v podstudii hodnocen endoskopický vzhled sliznice. Primárním cílovým parametrem byla změna výchozího skóre Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), což je složené skóre sledující 5 ileo-kolonických segmentů na přítomnost/velikost vředů, podíl slizničního povrchu potaženého vředy, podíl slizničního povrchu postiženého jakoukoli jinou lézí a přítomnost/typ zúžení/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 píštělí z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5 %) pacienty vystavenými placebu.

Kvalita života související se zdravím

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

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické subskóre ≥ 2). Program klinického vývoje sestával z jedné intravenózní indukční studie (označované jako UNIFI-I) s léčbou trvající až 16 týdnů, následované 44týdenní subkutánní randomizovanou vysazovací udržovací studií (označovanou jako UNIFI-M) představující nejméně 52 týdnů léčby.

Výsledky účinnosti ze studií UNIFI-I a UNIFI-M byly založeny na centrálním hodnocení endoskopií.

Studie UNIFI-I zahrnovala 961 pacientů. Primárním cílovým parametrem v indukční studii byl podíl subjektů v klinické remisi v 8. týdnu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kde byla v nultém týdnu podána jedna intravenózní dávka buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu, nebo placeba.

Současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů a aminosalicylátů byly povoleny, přičemž 90 % pacientů nadále dostávalo nejméně jednu z těchto medikací. U zařazených pacientů musela selhat konvenční léčba (kortikosteroidy nebo imunomodulátory) nebo nejméně jedno biologické léčivo (antagonista TNF α a/nebo vedolizumab). U 49 % pacientů selhala konvenční léčba, nikoli však biologická léčba (z nich 94 % dosud nebylo léčeno biologickým léčivým přípravkem). U 51 % pacientů biologická léčba selhala nebo nebyla tolerována. U přibližně 50 % těchto pacientů selhala nejméně 1 předchozí léčba založená na antagonistech TNF α (48 % z nich byli primární nonrespondéři) a u 17 % selhala nejméně 1 léčba založená na antagonistech TNF α a vedolizumabu.

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 5). Již ve 2. týdnu, při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě, neměl vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

Účinnost byla ve vybraných cílových parametrech vyšší ve skupině s odstupňovanými dávkami (6 mg/kg) v porovnání se skupinou s dávkou 130 mg, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 5 Souhrn klíčových výsledků účinnosti UNIFI-I (8. Týden)

	Placebo n = 319	Doporučená dávka ustekinumabu[‡] n = 322
Klinická remise*	5 %	16 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinická odpověď[§]	31 %	62 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Slizniční hojení[†]	14 %	27 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatická remise[‡]	23 %	45 % ^b
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení[‡]	8 %	21 % ^b

[‡] Infuzní dávka ustekinumabu pomocí dávkovacího režimu založeného na tělesné hmotnosti specifikovaná v *tabulce 1*.

* Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1 .

§ Klinická odpověď je definována jako pokles výchozí hodnoty Mayo skóre o ≥ 30 % a ≥ 3 body, buď s poklesem výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení ≥ 1 , nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

¥ Antagonista TNF α a/nebo vedolizumab.

† Slizniční hojení je definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 nebo 1.

‡ Symptomatická remise je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení je definována jako podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominálně významné ($p < 0,001$)

^c Nominálně významné ($p < 0,05$)

Studie UNIFI-M hodnotila 523 pacientů, kteří ve studii UNIFI-I dosáhli klinické odpovědi po jednom intravenózním podání ustekinumabu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým se po dobu 44 týdnů podával subkutánní udržovací režim buď dávkou 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, dávkou 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebem (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o ustekinumabu, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce).

Ve 44. týdnů byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 6).

Tabulka 6 Souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

	Placebo* n = 175	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 176	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 172
Klinická remise**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Udržení klinické odpovědi do 44. týdne [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Slizniční hojení [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Udržení klinické remise do 44. týdne [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Klinická remise bez kortikosteroidu [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Dlouhotrvající remise [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatická remise [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Po odpovědi na i.v. ustekinumab.

** Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1.

§ Klinická odpověď je definována jako pokles výchozí hodnoty Mayo skóre o ≥ 30 % a ≥ 3 body, buď s poklesem výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení ≥ 1, nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

¥ Antagonista TNFα a/nebo vedolizumab.

† Slizniční hojení je definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 nebo 1.

£ Udržení klinické remise do 44. týdne je definováno jako pacienti v klinické remisi do 44. týdne z pacientů v klinické remisi na začátku udržovací léčby.

€ Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako pacienti v klinické remisi, kteří ve 44. týdnu nedostávají kortikosteroidy.

‡ Dlouhotrvající remise je definována jako částečná remise dle Mayo při ≥ 80 % všech návštěv před 44. týdnem a částečná remise dle Mayo při poslední návštěvě (44. týden).

‡ Symptomatická remise je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení je definována jako podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1.

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Nominálně významné (p < 0,001)

^d Nominálně významné (p < 0,05)

^e Statisticky nevýznamné

Přínosné účinky ustekinumabu na klinickou odpověď, slizniční hojení a klinickou remisi byly pozorovány v indukční fázi i v udržovací fázi jak u pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická, i u pacientů, u kterých selhala nejméně jedna předchozí léčba antagonistou TNFα, včetně pacientů s primární nepřítomností odpovědi na léčbu antagonistou TNFα. Přínosné účinky byly rovněž pozorovány v indukční fázi u pacientů, u kterých selhala nejméně jedna předchozí léčba antagonistou TNFα a vedolizumabem, počet pacientů v této podskupině byl však příliš nízký k tomu, aby bylo možno učinit definitivní závěry o přínosném účinku u této skupiny během udržovací fáze.

Respondéři na indukci ustekinumabem v 16. týdnu

Pacienti léčení ustekinumabem, u kterých ve studii UNIFI-I v 8. týdnu nebyla přítomna odpověď, dostali v 8. týdnu dávku 90 mg ustekinumabu s.c. (36 % pacientů). Z těchto pacientů bylo u 9 % pacientů, kteří byli na začátku randomizováni do skupiny s doporučenou indukční dávkou, dosaženo klinické remise, a u 58 % bylo v 16. týdnu dosaženo klinické odpovědi.

Pacienti, u kterých ve studii UNIFI-I nebyla v 8. týdnu přítomna klinická odpověď na indukci ustekinumabem, ale u kterých byla odpověď přítomna v 16. týdnu (157 pacientů), vstoupili do nerandomizované části studie UNIFI-M a nadále dostávali udržovací dávku každých 8 týdnů; z těchto pacientů si ve 44. týdnu většina (62 %) odpověď uchovala a 30 % dosáhlo remise.

Prodloužení studie

Ve studii UNIFI byli pacienti, kteří dokončili studii do 44. týdne, způsobilí pokračovat v prodloužení studie. Mezi 400 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčení ustekinumabem každých 12 nebo 8 týdnů, se symptomatická remise obecně udržela do 200. týdne u pacientů, u kterých konvenční léčba selhala (ale ne biologická léčba) a u kterých selhala biologická léčba, včetně těch, u kterých selhala jak léčba anti-TNF, tak léčba vedolizumabem. Mezi pacienty, kteří se 4 roky léčili ustekinumabem a byli hodnoceni v 200. udržovacím týdnu pomocí úplného Mayova skóre, si 74,2 % (69/93) udrželo slizniční hojení a 68,3 % (41/60) klinickou remisi.

Bezpečnostní analýza zahrnující 457 pacientů (1289,9 pacientoroků) sledovaných až 220 týdnů ukázala, že bezpečnostní profil mezi 44. a 220. týdnem byl srovnatelný s profilem pozorovaným až do 44. týdne.

V této studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní obavy po dobu až 4 roků léčby u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Endoskopická normalizace

Endoskopická normalizace byla definována jako Mayo endoskopické podskóre 0 a ve studii UNIFI-I byla pozorována již v 8. týdnu. Ve 44. týdnu studie UNIFI-M jí bylo dosaženo u 24 % pacientů léčených ustekinumabem každých 12 týdnů a u 29 % pacientů léčených ustekinumabem každých 8 týdnů v porovnání s 18 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Histologické a histoendoskopické slizniční hojení

Histologické hojení (definované jako infiltrace neutrofilů u < 5 % krypt, nepřítomnost destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulární tkáň) bylo ve studii UNIFI-I hodnoceno v 8. týdnu a ve studii UNIFI-M ve 44. týdnu. V 8. týdnu, po jedné intravenózní indukční dávce, dosáhly histologického hojení významně větší podíly pacientů ve skupině léčené doporučenou dávkou (36 %) v porovnání s pacienty ze skupiny léčené placebem (22 %). Ve 44. týdnu bylo uchování tohoto účinku pozorováno u významně většího počtu pacientů s histologickým hojením ve skupině léčené ustekinumabem každých 12 týdnů (54 %) a každých 8 týdnů (59 %) v porovnání s placebem (33 %).

Kombinovaný cílový parametr histoendoskopického slizničního hojení definovaného jako subjekty jak s hojením sliznic, tak s histologickým hojením bylo ve studii UNIFI-I hodnoceno v 8. týdnu a ve studii UNIFI-M ve 44. týdnu. Pacienti léčení ustekinumabem v doporučené dávce vykazovali významná zlepšení histoendoskopického slizničního hojení v 8. týdnu ve skupině léčené ustekinumabem (18 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (9 %). Ve 44. týdnu bylo udržení tohoto účinku pozorováno u významně většího počtu pacientů s histoendoskopickým hojením ve skupině léčené ustekinumabem každých 12 týdnů (39 %) a každých 8 týdnů (46 %) v porovnání s placebem (24 %).

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 a EuroQoL-5D (EQ-5D).

V 8. týdnu studie UNIFI-I vykazovali pacienti léčení ustekinumabem v porovnání s placebem významně vyšší a klinicky významnější zlepšení celkového skóre IBDQ, EQ-5D a EQ-5D VAS, a SF-36 Mental Component Summary Score a SF-36 Physical Component Summary Score. Tato zlepšení

byla ve studii UNIFI-M u pacientů léčených ustekinumabem udržena do 44. týdne. Zlepšení kvality života související se zdravím měřené pomocí IBDQ a SF-36 se obecně udrželo během prodloužení až do 200. týdne.

U pacientů, kteří dostávali ustekinumab, došlo oproti pacientům na placebo, k významnému zlepšení pracovní produktivity, což se projevilo jak podstatným zmírněním postižení pracovních schopností a aktivity, tak v hodnocení dotazníku WPAI-GH.

Hospitalizace a chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou (UC)

Do 8. týdne studie UNIFI-I byly podíly subjektů s hospitalizacemi souvisejícími s ulcerózní kolitidou významně menší u subjektů ve skupině s doporučenou dávkou ustekinumabu (1,6 %, 5/322) v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (4,4 %, 14/319), přičemž u subjektů ve skupině s doporučenou indukční dávkou ustekinumabu nepodstoupil chirurgický výkon související s ulcerózní kolitidou žádný subjekt v porovnání s 0,6 % (2/319) subjektů ve skupině léčené placebem.

Do 44. týdne studie UNIFI-M byl u subjektů v kombinované skupině léčené ustekinumabem pozorován významně nižší počet hospitalizací souvisejících s ulcerózní kolitidou (2,0 %, 7/348) v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (5,7 %, 10/175). Do 44. týdne podstoupil chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (1,7 %, 3/175) ve skupině léčené ustekinumabem numericky nižší počet subjektů (0,6 %, 2/348).

Imunogenita

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou (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 za 1 hodinu po infuzi, 126,1 µg/ml u pacientů s Crohnovou chorobou a 127,0 µg/ml u pacientů s ulcerózní kolitidou.

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 ulcerózní kolitidou, Crohnovou chorobou, psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou přibližně 3 týdny.

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 se zhoršenou funkcí 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 a ulcerózní kolitidou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek na ustekinumab, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariáta ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí 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.

Regulace enzymů cytochromu P450

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

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 analogové protilátky proti IL-12/23 u myší nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Eksunbi se smí ředit infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Alternativně lze použít 250 ml infuzní vak obsahující 0,45% injekční chlorid sodný, USP. Eksunbi se nesmí podávat současně stejnou intravenózní linkou s dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před naředěním

18 měsíců
Chraňte před mrazem.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu až 72 hodin při teplotě 30 °C. V případě potřeby lze naředěný infuzní roztok uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 1 měsíce a při pokojové teplotě do 30 °C po dobu dalších 72 hodin po vyjmutí z chladničky včetně doby trvání infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok podán okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

26 ml roztoku ve 30ml injekční lahvičce ze skla třídy I uzavřené zátkou z chlorbutylové pryže. Eksunbi 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 Eksunbi se nesmí třepat. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu barvy. Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice.

Ředění

Eksunbi koncentrát pro infuzní roztok se musí ředit a připravovat za použití aseptické techniky.

1. Na základě tělesné hmotnosti pacienta vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Eksunbi, který bude potřeba (viz bod 4.2, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Eksunbi obsahuje 130 mg ustekinumabu. Používejte pouze úplné injekční lahvičky přípravku Eksunbi.
2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), který odpovídá přidávanému objemu přípravku Eksunbi, a zlikvidujte jej. (Pro každou požadovanou injekční lahvičku přípravku Eksunbi odeberte 26 ml roztoku chloridu sodného, pro 2 injekční lahvičky odeberte 52 ml, pro 3 injekční lahvičky odeberte 78 ml, pro 4 injekční lahvičky odeberte 104 ml). Alternativně lze použít 250ml infuzní vak obsahující 0,45% injekční chlorid sodný, USP.

3. Z každé požadované injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku Eksunbi a přidejte je do 250ml infuzního vaku. Konečný objem v infuzním vaku má být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud v něm jsou přítomny neprůsvitné částice, cizí částice, nebo má změněnou barvu.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do 72 hodin při pokojové teplotě do 30 °C od naředění v infuzním vaku. V případě potřeby lze naředěný infuzní roztok uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 1 měsíce a při pokojové teplotě do 30 °C po dobu dalších 72 hodin po vyjmutí z chladničky včetně doby trvání infuze.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1858/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: DD. Měsíc RRRR

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

Eksunbi 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Eksunbi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Eksunbi 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Eksunbi 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 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená v buněčné linii CHO technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Eksunbi 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

Eksunbi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a jeho pH je $6,0 \pm 0,3$. Osmolalita roztoku je 320 ± 32 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

Eksunbi je indikována 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

Eksunbi je indikována 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)

Eksunbi je indikována 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

Eksunbi je indikována k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tyto pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF- α), případně jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

Ulcerózní kolitida

Eksunbi je indikována k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých buď odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu nebyla dostatečná nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo tyto pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali, případně je u nich tento způsob léčby kontraindikován (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Eksunbi je určena k použití pod vedením a dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, pro které je přípravek Eksunbi indikován.

Přípravek Eksunbi je dostupný ve formě 45 mg a 90 mg předplněných injekčních stříkaček k subkutánnímu podání, a proto jej není možné podávat dětským pacientům (tělesná hmotnost < 60 kg), kteří potřebují menší než plnou dávku 45 mg. Pro podávání dávek nižších než 45 mg je třeba použít jiné přípravky s ustekinumabem.

Dávkování

Plaková psoriáza

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

Psoriatická artritida (PsA)

Doporučené dávkování přípravku Eksunbi 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 (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl ustekinumab studován. Nelze proto dát žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

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

Plaková psoriáza u pediatrické populace (6 let a starší)

Doporučená dávka přípravku Eksunbi pro pediatrickou populaci s tělesnou hmotností nad 60 kg je uvedena níže (tabulka 1). Eksunbi se má podávat v týdnu 0 a 4 a pak dále každý 12. týden.

Tabulka 1 Doporučená dávka ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou

Tělesná hmotnost v době dávkování	Doporučená dávka
$\geq 60\text{--}\leq 100\text{ kg}^*$	45 mg
$> 100\text{ kg}$	90 mg

* Přípravek Eksunbi není určen pro pacienty, kteří potřebují dávku nižší než plných 45 mg. Pro alternativní dávkování použijte jiné přípravky s ustekinumabem, které takové možnosti dávkování nabízejí.

Neexistuje žádná léková forma přípravku Eksunbi, která by umožňovala dávkování podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 60 kg.

Pacientům s tělesnou hmotností nižší než 60 kg se má přesně dávkovat v mg/kg pomocí jiného přípravku s obsahem ustekinumabu 45 mg injekčního roztoku v injekční lahvičce, který může být dávkován dle tělesné hmotnosti. Pouze pacientům s tělesnou hmotností 60 kg a vyšší může být podána dávka pomocí předplněné injekční stříkačky s fixní dávkou přípravku Eksunbi.

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

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

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

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

Pacienti, kteří v 8 týdnech nevykazují dostatečnou terapeutickou odpověď po první subkutánní dávce, mohou dostat druhou subkutánní dávku již po 8 týdnech (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 bod 5.1, bod 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 za 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo za 16 týdnů po přechodu na udržovací dávku každých 8 týdnů, je třeba zvážit ukončení léčby.

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

Pokud se při Crohnově chorobě nebo ulcerózní kolitidě 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 proto dát žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Eksunbi 45 mg a 90 mg předplněné injekční stříkačky jsou určeny pouze k subkutánnímu podání. Je-li to možné, neměly by jako místa vpichu injekce být používány oblasti kůže postižené psoriázou.

Po náležitém zacvičení v technice subkutánní aplikace, a pokud to lékař uzná za vhodné, si mohou přípravek Eksunbi aplikovat sami pacienti nebo jejich pečovatelé. U těchto pacientů by však měl lékař zajistit náležitou kontrolu. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby si injikovali předepsané množství přípravku Eksunbi podle návodu uvedeného v příbalové informaci. Podrobné pokyny k podávání přípravku 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 poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou byly u pacientů léčených ustekinumabem pozorovány závažné bakteriální, mykotické a virové infekce (viz bod 4.8).

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

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

Před zahájením léčby ustekinumabem musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Ustekinumab nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací ustekinumabu. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nelze potvrdit adekvátní průběh léčby, je rovněž nutné zvážit před zahájením léčby ustekinumabem antituberkulózní léčbu. Pacienti používající ustekinumab musejí být během léčby a po jejím ukončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se rozvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a ustekinumab mu nesmí být podáván, dokud infekce neodezní.

Malignity

Imunosupresiva jako ustekinumab mají potenciál zvyšovat riziko malignit. U některých pacientů, kteří dostávali ustekinumab v klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou,

se vyvinuly kožní a 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 je nezbytná zvýšená opatrnost, pokud se uvažuje o použití ustekinumabu u těchto pacientů.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s dlouhodobou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, mají být monitorováni s ohledem na 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 podávání ustekinumabu okamžitě přerušeno (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 ustekinumabem. 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 ustekinumabem přerušena po dobu nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, by se měli s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného použití 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 ustekinumab mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

Dlouhodobá léčba ustekinumabem 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 ustekinumabu nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

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

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erythrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou by si měli lékaři pozorně všimnout příznaků erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky má být zahájena odpovídající léčba. Léčba ustekinumabem 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 lupusu erythematodu a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci nebo pokud jsou léze 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

V klinických studiích ve schválených indikacích nebyly pozorovány v souhrnu žádné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku 65 let a starších, kteří dostávali ustekinumab ve srovnání s mladšími pacienty, 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.

Polysorbát 80

Přípravek ustekinumab obsahuje 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) nebo 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, 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 ustekinumabem .

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- α látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům (např. léčiva proti TNF α 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 cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologických nebo s fototerapií. 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 je vhodné se vyhnout podávání ustekinumabu 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 ustekinumabem a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojít, nebo vysadit léčbu ustekinumabem, 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

Ustekinumab 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 hodnoceních 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 přípravku ustekinumab 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 Přehled 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 tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematoses
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, 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 poměry infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobné. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období četnost infekce 1,36/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s 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 na 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 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, incidence 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 za 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient za 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 placebem léčených pacientů (2 pacienti za 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 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 ze sledovaného období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná 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 na 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

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s plakovou psoriázou

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specifitou 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 β 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R β 1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými 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 řídí diferenciaci CD4⁺ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotypu, IL-23 indukuje dráhu T helperu 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 je spojena s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

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 hlavními patologiemi 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.

U pacientů s ulcerózní kolitidou vedla léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně CRP a fekálního kalprotektinu během indukční fáze, které se udrželo během udržovací fáze a prodloužení studie do 200. týdne.

Imunizace

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

Klinická účinnost

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, zaslepené, aktivně kontrolované studii byl dodatečně porovnáván ustekinumab a etanercept u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří měli neadekvátní odpověď na léčbu, intoleranci nebo kontraindikaci na cyklosporin, MTX nebo PUVA.

V Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. 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.

V Psoriatickém hodnocení 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 studované léčby byli všichni pacienti sledováni po dobu až 52 týdnů.

V Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) bylo hodnoceno 903 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, u kterých byla neadekvátní odpověď na léčbu, netolerovali jinou systémovou léčbu, či u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ustekinumabu a etanerceptu. Během 12týdenní aktivně kontrolované části této studie byli pacienti

randomizováni do skupiny s etanerceptem (50 mg dvakrát týdně) a 45 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4, nebo 90 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4.

V psoriatickém hodnocení 1 a 2 byly charakteristiky výchozího stavu onemocnění konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18 a mediánem výchozí Body Surface Area (BSA) ≥ 20 a medián DLQI (Dermatology Life Quality Index) byl mezi 10 až 12. Přibližně jedna třetina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 1) a jedna čtvrtina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejný výskyt obtíží byl také pozorován v Psoriatickém hodnocení 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 3 a 4).

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

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

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

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

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

	Psoriatické hodnocení 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	Ustekinumab 2 dávky (Týden 0 a Týden 4)	
		45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	347	209	347
Odpověď PASI 50 N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
Odpověď PASI 75 N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
Odpověď PASI 90 N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PGA vyhojení nebo minimální léze N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75 N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	96	58	103
Odpověď PASI 75 N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

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

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

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

U pacientů opět 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 %.

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

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)

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

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných hodnoceních u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). U pacientů v těchto hodnoceních byla zjištěna PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez známek revmatoidních uzlíků (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %),

asymetrické periferní artritidy (21 %), distálního interfalangeálního postižení (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Přes 70 % a 40 % pacientů v obou hodnoceních mělo na počátku entezitidu, resp. daktylitidu. Pacienti 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 (≤ 25 mg/týden).

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

Známky a příznaky

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 5 níže.

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

Odpověď PASI 75, N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)
---------------------------	---------	-----------	-----------	---	-----------	-----------

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Počet pacientů s ≥ 3 % BSA počáteční poškození kůže psoriázou

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

V hodnocení 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. V hodnocení 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 hodnoceních PsA 1 a 2. Ustekinumab prokázal statisticky významné snížení rychlosti progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem, měřeno pomocí změny od výchozího stavu do 24. týdne v souhrnném modifikovaném skóre vdH - S (průměr $\pm$ SD skóre byl $0,97 \pm 3,85$ ve skupině s placebem ve srovnání s $0,40 \pm 2,11$ a $0,39 \pm 2,40$ u ustekinumabu 45 mg ($p < 0,05$) resp. 90 mg ($p < 0,001$) skupiny). Tento efekt byl tažen hodnocením PsA 1. Účinek byl považován za prokázáný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. (integrovaná analýza) a 100. týdne (hodnocení PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při hodnocení pomocí dotazníku index funkční disability-DI (HAQ-DI). 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. Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Zlepšení skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F) skóre 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 ustekinumabem v jedné nebo další podskupině pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou (viz bod 4.2 pro informace užití v pediatrické populaci).

Plaková psoriáza u pediatrické populace

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

Dospívající pacienti (12 až 17 let)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve fázi 3 multicentrické randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (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 podkožní injekce v týdnu 0 a 4 s následnou dávkou každých 12 týdnů (q12w). Ve 12. týdnu byli pacienti převedeni z placeba na ustekinumab.

Do studie byli zařazeni pacienti s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 a 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 6).

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 (tabulka 7). Zlepšení PGA, PASI, CDLQI a PedsQL bylo udrženo do 52. týdne (tabulka 6).

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

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

- ^a $p < 0,001$
- ^b CDLQI: CDLQI je dermatologická pomůcka k posouzení vlivu kožních potíží na kvalitu života související se zdravím u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 znamená žádný účinek na kvalitu života dítěte.
- ^c $p = 0,002$
- ^d PedsQL: PedsQL je obecná metoda využívaná ke stanovení kvality života u dětí a dospívajících. Pro skupiny s placebem ve 12. týdnu $n = 36$.
- ^e $p = 0,028$

V placebem kontrolovaném období během 12 týdnů byla účinnost u obou hodnocených skupin s doporučenou dávkou a poloviční doporučenou dávkou v primárním cílovém parametru (69,4 a 67,6 % resp.) obecně srovnatelná, i když existuje důkaz o odpovědi na dávku pro vyšší úroveň kritérií účinnosti (např. PGA čisté (0), PASI 90). Po 12. týdnu byla účinnost obecně vyšší a lepší udržována ve skupině s doporučenou dávkou oproti skupině s poloviční doporučenou dávkou, ve které byl častěji pozorován mírný pokles účinnosti ke konci každého 12 týdenního dávkovacího intervalu. Bezpečnostní profil doporučených dávek a polovičních z doporučených dávek byl srovnatelný.

Děti (6 až 11 let)

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

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

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

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

Tabulka 7 Souhrn primárních a sekundárních cílových parametrů ve 12. a 52. týdnu
Studie psoriázy u pediatrické populace (CADMUS Jr.) (věk 6-11)

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

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

Crohnova choroba

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

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány 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 Eksunbi 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF- α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF- α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF- α 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- α terapie netolerovalo.

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

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

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

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

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

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

* Selhání na anti-TNF- α

** Selhání na konvenční terapii

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

Udržovací studie (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientů, kteří ve studiích UNITI-1 a UNITI-2 v 8. týdnu po indukci ustekinumabem dosáhli 100bodové klinické odpovědi. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené subkutánním udržovacím režimem buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebo 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 9).

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

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

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

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

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

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

[§] Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF- α refrakterní/intolerantní

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c 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 (CAI) skóre ≥ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o ≥ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů bylo za 16 týdnů po úpravě dávkování dosaženo klinické remise ve 41,4 % případů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostávali v tu dobu ustekinumab v dávce 90 mg podané subkutánní injekcí. O osm týdnů později dosáhlo 50,5 % pacientů klinické odpovědi a nadále dostávalo každých 8 týdnů udržovací dávku; z těchto pacientů, kteří pokračovali na udržovací dávce, si ve 44. týdnu většina odpověď udržela (68,1 %) a dosáhla remise (50,2 %), a to v podílech, které byly podobné podílům u pacientů, kteří na indukci ustekinumabem na začátku odpověděli.

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávalo každých 8 týdnů dávku 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů bylo za 16 týdnů po podání první subkutánní dávky ustekinumabu dosaženo klinické odpovědi u 70,6 % a u 39,2 % bylo dosaženo 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 jak u pacientů, kteří selhali na TNF-terapiích, tak těch, kteří selhali na konvenčních terapiích.

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími píštělemi při vstupu do studie (8,8 %; $n = 26$), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů reakce píštěle (definováno jako ≥ 50 % snížení výchozích hodnot počtu odtékajících píštěl z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5 %) pacienti vystavenými 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 dotazníku SF-36 Mental Component Summary Score v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a 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.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické subskóre ≥ 2). Program klinického vývoje sestával z jedné intravenózní indukční studie (označované jako UNIFI-I) s léčbou trvající až 16 týdnů, následované 44týdenní subkutánní randomizovanou vysazovací udržovací studií (označovanou jako UNIFI-M) představující nejméně 52 týdnů léčby.

Výsledky účinnosti ze studií UNIFI-I a UNIFI-M byly založeny na centrálním hodnocení endoskopií.

Studie UNIFI-I zahrnovala 961 pacientů. Primárním cílovým parametrem v indukční studii byl podíl subjektů v klinické remisi v 8. týdnu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kde byla v nultém týdnu podána jedna intravenózní dávka buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu, nebo placeba.

Současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů a aminosalicylátů byly povoleny, přičemž 90 % pacientů nadále dostávalo nejméně jednu z těchto medikací. U zařazených pacientů musela selhat konvenční léčba (kortikosteroidy nebo imunomodulátory) nebo nejméně jedno biologické léčivo (antagonista TNF α a/nebo vedolizumab). U 49 % pacientů selhala konvenční léčba, nikoli však biologická léčba (z nich 94 % dosud nebylo léčeno biologickým léčivým přípravkem). U 51 % pacientů biologická léčba selhala nebo nebyla tolerována. U přibližně 50 % těchto pacientů selhala nejméně 1 předchozí léčba založená na antagonistech TNF α (48 % z nich byli primární nonrespondéři) a u 17 % selhala nejméně 1 léčba založená na antagonistech TNF α a vedolizumabu.

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 10). Již ve 2. týdnu, při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě, neměl vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

Účinnost byla ve vybraných cílových parametrech vyšší ve skupině s odstupňovanými dávkami (6 mg/kg) v porovnání se skupinou s dávkou 130 mg, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 10: Souhrn klíčových výsledků účinnosti UNIFI-I (8. týden)

	Placebo n = 319	Doporučená dávka ustekinumabu[£] n = 322
Klinická remise*	5 %	16 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinická odpověď [§]	31 %	62 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Slizniční hojení [†]	14 %	27 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatická remise [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [‡]	8 %	21 % ^b

[£] Infuzní dávka ustekinumabu pomocí dávkovacího režimu založeného na tělesné hmotnosti specifikovaná v tabulce 1.

* Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1.

§ Klinická odpověď je definována jako pokles výchozí hodnoty Mayo skóre o ≥ 30 % a ≥ 3 body, buď s poklesem výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení ≥ 1, nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

¥ Antagonista TNFα a/nebo vedolizumab.

† Slizniční hojení je definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 nebo 1.

‡ Symptomatická remise je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení je definována jako podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1.

^a p < 0,001

^b Nominálně významné (p < 0,001)

^c Nominálně významné (p < 0,05)

Studie UNIFI-M hodnotila 523 pacientů, kteří ve studii UNIFI-I dosáhli klinické odpovědi po jednom intravenózním podání ustekinumabu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým se po dobu 44 týdnů podával subkutánní udržovací režim buď dávkou 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, dávkou 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebem (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Eksunbi injekční roztok v předplněné injekční stříkačce).

Ve 44. týdnu byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 11).

Tabulka 11: Souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

	Placebo* n = 175	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 176	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 172
Klinická remise**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Udržení klinické odpovědi do 44. týdne [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Slizniční hojení [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Udržení klinické remise do 44. týdne [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Klinická remise bez kortikosteroidů [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Dlouhotrvající remise [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatická remise [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Po odpovědi na i.v. ustekinumab.

** Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1 .

§ Klinická odpověď je definována jako pokles výchozí hodnoty Mayo skóre o ≥ 30 % a ≥ 3 body, buď s poklesem výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení ≥ 1 , nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

¥ Antagonista TNF α a/nebo vedolizumab.

† Slizniční hojení je definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 nebo 1.

£ Udržení klinické remise do 44. týdne je definováno jako pacienti v klinické remisi do 44. týdne z pacientů v klinické remisi na začátku udržovací léčby.

€ Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako pacienti v klinické remisi, kteří ve 44. týdnu nedostávají kortikosteroidy.

‡ Dlouhotrvající remise je definována jako částečná remise dle Mayo při ≥ 80 % všech návštěv před 44. týdnem a částečná remise dle Mayo při poslední návštěvě (44. týden).

‡ Symptomatická remise je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení je definována jako podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominálně významné ($p < 0,001$)

^d Nominálně významné ($p < 0,05$)

^e Statisticky nevýznamné

Přínosné účinky ustekinumabu na klinickou odpověď, slizniční hojení a klinickou remisi byly pozorovány v indukční fázi i v udržovací fázi jak u pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická, i u pacientů, u kterých selhala nejméně jedna předchozí léčba antagonistou TNF α , včetně pacientů s primární nepřítomností odpovědi na léčbu antagonistou TNF α . Přínosné účinky byly rovněž pozorovány v indukční fázi u pacientů, u kterých selhala nejméně jedna předchozí léčba

antagonistou TNF α a vedolizumabem, počet pacientů v této podskupině byl však příliš nízký k tomu, aby bylo možno učinit definitivní závěry o přínosném účinku u této skupiny během udržovací fáze.

Respondéři na indukci ustekinumabem v 16. týdnu

Pacienti léčení ustekinumabem, u kterých ve studii UNIFI-I v 8. týdnu nebyla přítomna odpověď, dostali v 8. týdnu dávku 90 mg ustekinumabu s.c. (36 % pacientů). Z těchto pacientů bylo u 9 % pacientů, kteří byli na začátku randomizováni do skupiny s doporučenou indukční dávkou, dosaženo klinické remise, a u 58 % bylo v 16. týdnu dosaženo klinické odpovědi.

Pacienti, u kterých ve studii UNIFI-I nebyla v 8. týdnu přítomna klinická odpověď na indukci ustekinumabem, ale u kterých byla odpověď přítomna v 16. týdnu (157 pacientů), vstoupili do nerandomizované části studie UNIFI-M a nadále dostávali udržovací dávku každých 8 týdnů; z těchto pacientů si ve 44. týdnu většina (62 %) odpověď uchovala a 30 % dosáhlo remise.

Prodloužení studie

Ve studii UNIFI byli pacienti, kteří dokončili studii do 44. týdne, způsobilí pokračovat v prodloužení studie. Mezi 400 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčení ustekinumabem každých 12 nebo 8 týdnů, se symptomatická remise obecně udržela do 200. týdne u pacientů, u kterých konvenční léčba selhala (ale ne biologická léčba) a u kterých selhala biologická léčba včetně těch, u kterých selhala jak léčba anti-TNF, tak léčba vedolizumabem. Mezi pacienty, kteří se 4 roky léčili ustekinumabem a byli hodnoceni v 200. udržovacím týdnu pomocí úplného Mayova skóre, si 74,2 % (69/93) udrželo slizniční hojení a 68,3 % (41/60) klinickou remisi.

Bezpečnostní analýza zahrnující 457 pacientů (1289,9 pacientoroků) sledovaných až 220 týdnů ukázala, že bezpečnostní profil mezi 44. a 220. týdnem byl srovnatelný s profilem pozorovaným až do 44. týdne.

V této studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní obavy po dobu až 4 roků léčby u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Endoskopická normalizace

Endoskopická normalizace byla definována jako Mayo endoskopické podskóre 0 a ve studii UNIFI-I byla pozorována již v 8. týdnu. Ve 44. týdnu studie UNIFI-M jí bylo dosaženo u 24 % pacientů léčených ustekinumabem každých 12 týdnů a u 29 % pacientů léčených ustekinumabem každých 8 týdnů v porovnání s 18 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Histologické a histoendoskopické slizniční hojení

Histologické hojení (definované jako infiltrace neutrofilů u < 5 % krypt, nepřítomnost destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň) bylo ve studii UNIFI-I hodnoceno v 8. týdnu a ve studii UNIFI-M ve 44. týdnu. V 8. týdnu, po jedné intravenózní indukční dávce, dosáhly histologického hojení významně větší podíly pacientů ve skupině léčené doporučenou dávkou (36 %) v porovnání s pacienty ze skupiny léčené placebem (22 %). Ve 44. týdnu bylo uchování tohoto účinku pozorováno u významně většího počtu pacientů s histologickým hojením ve skupině léčené ustekinumabem každých 12 týdnů (54 %) a každých 8 týdnů (59 %) v porovnání s placebem (33 %).

Kombinovaný cílový parametr histoendoskopického slizničního hojení definovaného jako subjekty jak s hojením sliznic, tak s histologickým hojením bylo ve studii UNIFI-I hodnoceno v 8. týdnu a ve studii UNIFI-M ve 44. týdnu. Pacienti léčení ustekinumabem v doporučené dávce vykazovali významná zlepšení histoendoskopického slizničního hojení v 8. týdnu ve skupině léčené ustekinumabem (18 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (9 %). Ve 44. týdnu bylo udržení tohoto účinku pozorováno u významně většího počtu pacientů s histoendoskopickým hojením ve skupině léčené ustekinumabem každých 12 týdnů (39 %) a každých 8 týdnů (46 %) v porovnání s placebem (24 %).

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 a EuroQoL-5D (EQ-5D).

V 8. týdnu studie UNIFI-I vykazovali pacienti léčení ustekinumabem v porovnání s placebem významně vyšší a klinicky významnější zlepšení celkového skóre IBDQ, EQ-5D a EQ-5D VAS, a SF-36 Mental Component Summary Score a SF-36 Physical Component Summary Score. Tato zlepšení byla ve studii UNIFI-M u pacientů léčených ustekinumabem udržena do 44. týdne. Zlepšení kvality života související se zdravím měřené pomocí IBDQ a SF-36 se obecně udrželo během prodloužení až do 200. týdne.

U pacientů, kteří dostávali ustekinumab, došlo oproti pacientům na placebo, k významnému zlepšení pracovní produktivity, což se projevilo jak podstatným zmírněním postižení pracovních schopností a aktivity, tak v hodnocení dotazníku WPAI-GH.

Hospitalizace a chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou (UC)

Do 8. týdne studie UNIFI-I byly podíly subjektů s hospitalizacemi souvisejícími s ulcerózní kolitidou významně menší u subjektů ve skupině s doporučenou dávkou ustekinumabu (1,6 %, 5/322) v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (4,4 %, 14/319), přičemž u subjektů ve skupině s doporučenou indukční dávkou ustekinumabu nepodstoupil chirurgický výkon související s ulcerózní kolitidou žádný subjekt v porovnání s 0,6 % (2/319) subjektů ve skupině léčené placebem.

Do 44. týdne studie UNIFI-M byl u subjektů v kombinované skupině léčené ustekinumabem pozorován významně nižší počet hospitalizací souvisejících s ulcerózní kolitidou (2,0 %, 7/348) v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (5,7 %, 10/175). Do 44. týdne podstoupil chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (1,7 %, 3/175) ve skupině léčené ustekinumabem numericky nižší počet subjektů (0,6 %, 2/348).

Imunogenita

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou 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, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou 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 rovnovážného stavu koncentrací ustekinumabu v séru dosaženo do 28. týdne. Medián rovnovážného stavu údolní/minimální koncentrace byl v rozmezí od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) a od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Při subkutánním podávání ustekinumabu každých 12 týdnů nebyla v průběhu doby pozorována jeho kumulace v séru.

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Rovnovážných koncentrací ustekinumabu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián rovnovážných minimálních koncentrací při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml. U pacientů s ulcerózní kolitidou se medián rovnovážných minimálních koncentrací při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 2,69 µg/ml do 3,09 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,92 µg/ml do 1,19 µg/ml. Rovnovážné minimální hladiny ustekinumabu dosahované při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s rovnovážnými 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 údolních/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 a ulcerózní kolitidou 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. U ulcerózní kolitidy simulace založené na modelu populační farmakokinetiky ukázaly, že úprava dávkování z 90 mg každých 12 týdnů na každých 8 týdnů by měla vést ke trojnásobnému zvýšení rovnovážných minimálních koncentrací ustekinumabu. Navíc byl na základě údajů z klinických

hodnocení u pacientů s ulcerózní kolitidou prokázán pozitivní vztah expozice-odpovědi mezi minimálními koncentracemi a klinickou odpovědí a hojením sliznic.

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 a ulcerózní kolitidou asijského a neasijského původu.

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek na ustekinumab, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariáta ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí 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 kovariát 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 cytochromu P450 na lidských hepatocytech, což ukázalo, že IL-12 a/nebo IL-23 v koncentracích v séru 10 ng/ml nemění aktivitu lidských enzymů cytochromu P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; viz bod 4.5).

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 analogové protilátky proti IL-12/23 u myší nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Eksunbi 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
24 měsíců

Eksunbi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
24 měsíců

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 1 měsíc v původním obalu, aby byly chráněny před světlem. Na krabičku do místa k tomu určenému zaznamenejte datum prvního vyjmutí předplněné injekční stříkačky z chladničky. Po uplynutí této doby lze přípravek opět uchovávat v chladničce. Injekční stříkačku zlikvidujte, pokud nebude použita do 1 měsíce 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 předplněnou injekční stříkačku v krabičce, 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

Eksunbi 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml roztoku v 1 ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly obsahujícím pryž, a s brombutylovou pryžovou pístovou zátkou. Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostní krytkou.

Eksunbi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v 1 ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly obsahujícím pryž, a s brombutylovou pryžovou pístovou zátkou. Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostní krytkou.

Eksunbi je k dispozici v balení po 1 předplněné injekční stříkačce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztokem v předplněné injekční stříkačce přípravku Eksunbi se nesmí třepat. Před subkutánním podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu barvy. Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průhledných nebo bílých

proteinových částic. Tento výskyt není u bílkovinných roztoků neobvyklý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice. Před podáním má přípravek Eksunbi dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Eksunbi neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý roztok v injekční stříkačce. Přípravek Eksunbi je dodáván jako sterilní roztok v předplněné injekční stříkačce určené k jednorázovému použití. Injekční stříkačka nesmí být nikdy použita opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Eksunbi 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/24/1858/001

Eksunbi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/24/1858/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: DD. Měsíc RRRR

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

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg, 2860
Dánsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10,
2616 LR Delft
Nizozemsko

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).

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

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

Eksunbi 130 mg koncentrát pro infuzní roztok
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, dihydrát dinatrium-edetátu, sacharóza, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1858/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILOVĚ 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**

Eksunbi 130 mg koncentrát pro infuzi
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**KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eksunbi 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, voda pro injekci. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití.
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
Napište datum vyjmutí z chladničky

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 1 měsíc, avšak nepřesahující původní datum doby 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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/24/1858/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Eksunbi 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

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

Eksunbi 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**

Eksunbi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, voda pro injekci. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
90 mg/1 ml
1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití.
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
Napište datum vyjmutí z chladničky

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 1 měsíc, avšak nepřesahující původní datum doby 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**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1858/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Eksunbi 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

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

Eksunbi 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

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Eksunbi 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 nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Eksunbi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eksunbi používat
3. Jak bude přípravek Eksunbi podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eksunbi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Eksunbi a k čemu se používá

Co je Eksunbi

Eksunbi obsahuje léčivou látku ustekinumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Eksunbi patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva (přípravky, které tlumí imunitní systém).

K čemu se Eksunbi používá

Eksunbi se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby - u dospělých
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy - u dospělých

Crohnova choroba

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

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Eksunbi s cílem omezit známky a příznaky onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Eksunbi

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci**, kterou lékař považuje 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 Eksunbi používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Eksunbi se poraďte se svým lékařem. Před zahájením léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením léčby řekl(a) svému lékaři o všech onemocněních, která 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 Eksunbi. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

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

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na ustekinumab. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** - imunosupresiva jako je ustekinumab oslabují Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko vzniku nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu (lupénku) jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) 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 oslabit imunitní systém. Kombinace výše uvedené léčby s ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce k léčbě alergie** – není známo, zda ustekinumab 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 podán přípravek Eksunbi.

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

Ustekinumab se nedoporučuje používat u dětí s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Eksunbi

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 Eksunbi nemáte být očkován(a) určitými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Eksunbi podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Eksunbi dětského lékaře před tím, než bude Vašemu dítěti podána jakákoliv vakcína, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují u dítěte v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Eksunbi 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 ustekinumabu v těhotenství.
- Jste-li žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, doporučuje se předejít otěhotnění. Během léčby ustekinumabem a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Eksunbi, může mít Vaše dítě větší riziko vzniku infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Eksunbi, je důležité o tom informovat dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky před tím, než bude Vašemu dítěti podána jakákoliv vakcína. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se nedoporučuje podat dítěti v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Eksunbi 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 lékař se společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat ustekinumab - nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Eksunbi obsahuje sodík

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

Eksunbi obsahuje polysorbát 80 (E433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 (E433) v jedné injekční lahvičce (30 ml), což odpovídá 10,4 mg/26 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak bude přípravek Eksunbi podáván

Přípravek Eksunbi je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy.

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

Jaká dávka přípravku Eksunbi se podává

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

Dospělí ve věku od 18 let

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

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 Eksunbi injekcí pod kůži (subkutánní injekce), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.

Jak se Eksunbi podává

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

Jestliže máte jakékoli otázky, jak se přípravek Eksunbi podává, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Eksunbi

Jestliže zapomenete přijít na podání dávky nebo jste vynechal termín kontroly u lékaře, obraťte se na svého lékaře a dohodněte si jiný termín.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Eksunbi

Není nebezpečné přestat ustekinumab používat. Pokud však přestanete, příznaky onemocnění se mohou vrátit. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky, 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:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - 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 s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, podává se první dávka ustekinumabu kapačkou 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 objeví 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 Eksunbi nebudete používat.

Infekce - můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenate 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).

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

Během používání ustekinumabu 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 zaznamenate některý z výše uvedených příznaků infekce. Tyto příznaky mohou být známkou infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat ustekinumab, 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 erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažná kožní onemocnění. Pokud zaznamenate kterýkoli z těchto příznaků, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

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

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění (pruritus)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v krku
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu
- 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
- 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 novými malými, žlutými nebo bílými puchýři na kůži, někdy doprovázenými horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- 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 Eksunbi uchovávat

- Přípravek Eksunbi 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.
- Netřepějte injekční lahvičkou s přípravkem Eksunbi. 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 jsou přítomny jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Eksunbi 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 uzávěr porušen.

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

6. Obsah balení a další informace

Co Eksunbi obsahuje

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

Jak Eksunbi vypadá a co obsahuje toto balení

Eksunbi je čirý, bezbarvý až světle žlutý koncentrát pro infuzní roztok. Je dodáván v krabici obsahující skleněnou 30ml injekční lahvičku s jednou jednorázovou dávkou. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Samsung Bioepis NL. B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemsko

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

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>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost:

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

Pokyny k ředění:

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

1. Na základě pacientovy tělesné hmotnosti vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Eksunbi, který bude potřeba (viz bod 3, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Eksunbi obsahuje 130 mg ustekinumabu.
2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), který odpovídá přidávanému objemu přípravku Eksunbi, a zlikvidujte jej. (Pro každou požadovanou injekční lahvičku přípravku Eksunbi odeberte 26 ml roztoku chloridu sodného, pro 2 injekční lahvičky odeberte 52 ml, pro 3 injekční lahvičky odeberte 78 ml, pro 4 injekční lahvičky odeberte 104 ml). Alternativně lze použít 250ml infuzní vak obsahující 0,45% injekční chlorid sodný, USP.
3. Z každé požadované injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku Eksunbi 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 v něm jsou přítomny neprůsvitné částice, cizí částice, nebo pokud má změněnou barvu.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do 72 hodin od naředění v infuzním vaku. V případě potřeby lze naředěný infuzní roztok uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 1 měsíce a při pokojové teplotě do 30 °C po dobu dalších 72 hodin po vyjmutí z chladničky včetně doby trvání infuze.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
7. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Uchovávání

Naředěný infuzní roztok lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu až 72 hodin včetně doby trvání infuze. V případě potřeby lze naředěný infuzní roztok uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 1 měsíce a při pokojové teplotě do 30 °C po dobu dalších 72 hodin po vyjmutí z chladničky včetně doby trvání infuze. Chraňte před mrazem.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Eksunbi 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 Eksunbi, 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 nebo zdravotní sestry.
- 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 nebo zdravotní sestře. 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 Eksunbi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eksunbi používat
3. Jak se Eksunbi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eksunbi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Eksunbi a k čemu se používá

Co je Eksunbi

Eksunbi obsahuje léčivou látku ustekinumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Eksunbi patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva (přípravky, které tlumí imunitní systém).

K čemu se Eksunbi používá

Eksunbi se používá k léčbě následujících závažných onemocnění:

- plaková psoriáza - u dospělých a dětí od 6 let
- psoriatická artritida - u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých
- středně těžká až těžká forma ulcerózní kolitidy – u dospělých

Plaková psoriáza

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

Eksunbi 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.

Eksunbi se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, které 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, budete nejdříve užívat jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Eksunbi ke:

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

Crohnova choroba

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

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Eksunbi s cílem omezit známky a příznaky onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Eksunbi

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci**, kterou lékař považuje 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 Eksunbi používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Eksunbi se poraďte se svým lékařem. Před zahájením každé léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením léčby řekl(a) svému lékaři o všech onemocněních, která 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 Eksunbi. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

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

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na ustekinumab.** Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** - imunosupresiva jako je ustekinumab oslabují Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko vzniku nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu (lupénku) jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) 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 oslabit imunitní systém. Kombinace výše uvedené léčby s ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce k léčbě alergie** – není známo, zda ustekinumab 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 podán přípravek Eksunbi.

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

Ustekinumab se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, ani u dětí s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Eksunbi

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 Eksunbi nemáte být očkován(a) určitými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Eksunbi podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Eksunbi dětského lékaře před tím, než bude Vašemu dítěti podána jakákoliv vakcína, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují u dítěte v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Eksunbi 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 ustekinumabu v těhotenství.
- Jste-li žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, doporučuje se předejít otěhotnění. Během léčby ustekinumabem a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci.
- Přípravek Eksunbi může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Eksunbi, může mít Vaše dítě větší riziko vzniku infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Eksunbi, je důležité o tom informovat dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky před tím, než bude Vašemu dítěti podána jakákoliv vakcína. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se

nedoporučuje podat dítěti v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Eksunbi 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 lékař se společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat ustekinumab - nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Eksunbi obsahuje polysorbát 80 (E433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E433) v jedné předplněné injekční stříkačce (1 ml), což odpovídá 0,02 mg/0,5 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se Eksunbi používá

Přípravek Eksunbi je určena pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, pro která je přípravek Eksunbi 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 Eksunbi se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Eksunbi 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 Eksunbi. 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 nebo ulcerózní kolitida

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

Děti a dospívající ve věku od 6 let

Psoriáza

- Přípravek Eksunbi není určen pro dětské pacienty s plakovou psoriázou, kteří váží méně než 60 kg, protože přípravek Eksunbi je dostupný pouze ve formě 45 mg a 90 mg předplněné injekční stříkačky pro subkutánní injekci. Proto není možné podávat přípravek Eksunbi pacientům, kteří potřebují menší než plnou dávku 45 mg. Pokud je nutné podat alternativní dávku, má být místo přípravku Eksunbi použit jiný přípravek s ustekinumabem – 45 mg injekční roztok v injekčních lahvičkách, který nabízí dávkování podle tělesné hmotnosti.
- Lékař určí správnou dávku včetně množství (objemu) přípravku Eksunbi, aby Vám byla podána správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pokud vážíte 60 až 100 kg, doporučená dávka přípravku Eksunbi je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Eksunbi je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

Jak se Eksunbi používá

- Eksunbi se podává jako injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Eksunbi podávat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si přípravek Eksunbi budete podávat sám (sama). V tomto případě budete vyškolen(a), jak si máte přípravek Eksunbi podávat.
- Další informace o tom, jak podávat přípravek Eksunbi, 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 Eksunbi, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Eksunbi

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Eksunbi

Není nebezpečné přestat ustekinumab 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 a 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 uživatele z 1 000). Příznaky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - 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 uživatele ze 100).

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

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, Váš lékař může rozhodnout, že už nebudete přípravek Eksunbi neměl(a) používat.

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

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a běžná rýma (mohou postihnout až 1 uživatele z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží („celulitida“) (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).

- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 uživatele ze 100).

Ustekinumab 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 ustekinumabu 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 některý z výše uvedených příznaků infekce. Tyto příznaky mohou být známkou infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat ustekinumab, 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 s novými malými, žlutými nebo bílými puchýři na kůži, někdy doprovázenými horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- 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 Eksunbi uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky Eksunbi také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 1 měsíce v krabičce, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy byla předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky do místa k tomu určenému na krabičce. Po uplynutí této doby lze přípravek opět uchovávat v chladničce. Injekční stříkačku zlikvidujte, pokud ji nepoužijete do 1 měsíce při uchovávání při pokojové teplotě, nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netrepejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Eksunbi. 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 jsou přítomny jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Eksunbi 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.

Eksunbi je určena pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek v injekční stříkačce musí být zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Eksunbi 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 (E 433), sacharóza, voda pro injekci.

Jak Eksunbi vypadá a co obsahuje toto balení

Eksunbi je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Roztok může obsahovat několik malých průhledných nebo bílých částic bílkoviny. Je dodáván v krabici obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné předplněné injekční stříkačce o objemu 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemsko

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Sledovatelnost:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Další zdroje informací

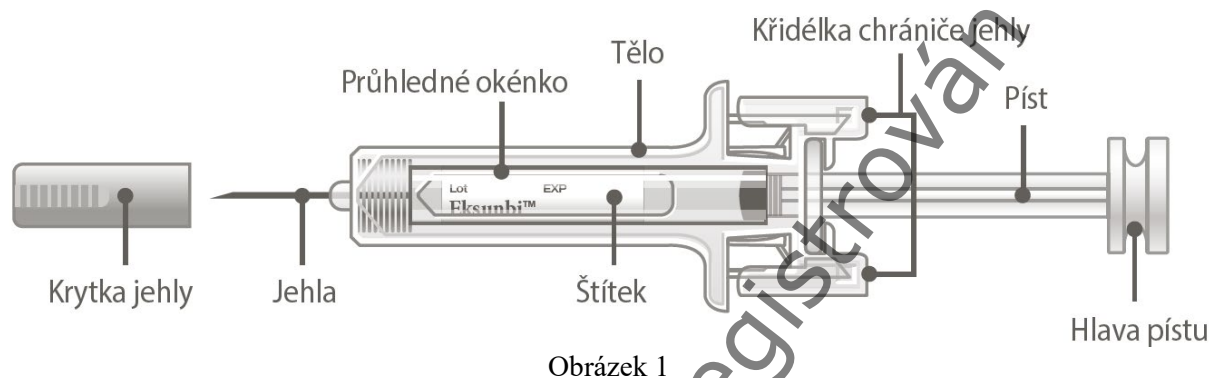
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

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 Eksunbi podávat sám (sama). Pokud se tak stane, budete vyškolen(a), jak si přípravek Eksunbi podávat. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) dávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

- Nemíchejte přípravek Eksunbi s jinými roztoky pro injekci.
- Netřeptejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Eksunbi. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Lék nepoužívejte, pokud s ním bylo silně třepáno.

Na Obrázku 1 je znázorněna předplněná injekční stříkačka



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

Příprava pro použití předplněné injekční stříkačky

- Vyndejte předplněnou injekční stříkačku (stříkačky) z chladničky. Ponechte předplněnou injekční stříkačku půl hodiny při pokojové teplotě. Tím dosáhne roztok příjemné teploty pro injekci. Předplněnou injekční stříkačku neohřívejte žádným jiným způsobem (například ji neohřívejte v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě). Po tuto dobu neodstraňujte krytku jehly.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo tak, aby jehla s krytkou směřovala vzhůru.
- Nedotýkejte se hlavy pístu, pístu, křidélek chrániče jehly nebo krytky jehly.
- Nezatahujte píst zpět.
- Neodstraňujte krytku jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nebudete instruováni, abyste tak učinili.

Zkontrolujte, že

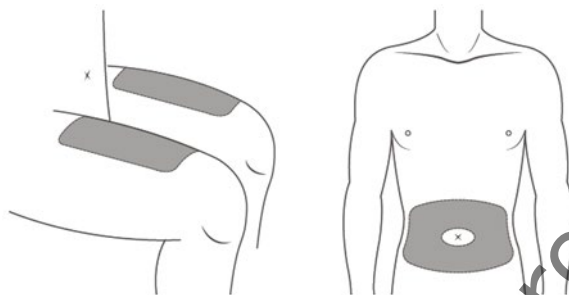
- počet předplněných injekčních stříkaček a síly jsou správné
 - Je-li Vaše dávka 45 mg, dostanete jednu 45 mg předplněnou injekční stříkačku přípravku Eksunbi.
 - Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete dvě 45 mg předplněné injekční stříkačky přípravku Eksunbi a budete si muset podat dvě injekce. Pro tyto 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 a bezbarvý až světle žlutý
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zabarvený nebo zakalený a neobsahuje cizí částice
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý

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

2. Vyberte si a připravte místo pro podání injekce:

Vyberte si místo pro podání injekce (viz obrázek 2)

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



*šedá místa se doporučují pro podání injekce

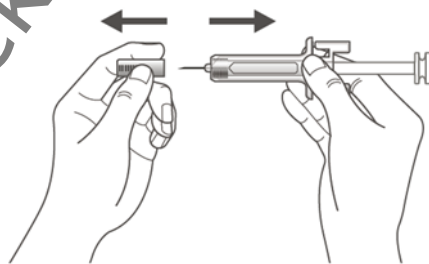
Obrázek 2

Připravte si místo pro podání injekce

- Umyjte si velmi dobře ruce mýdlem a teplou vodou.
- Otřete místo na kůži, kam si budete podávat injekci, desinfekčním tampónem.
- **Nedotýkejte se** znovu tohoto místa před podáním injekce.
- **Nefoukejte** na očištěné místo, ani je **neovívejte**.

3. Odstraňte krytku jehly (viz obrázek 3):

- Krytku jehly **nesmí** být odstraněna dříve, než budete připraven(a) si podat injekci.
- Jednou rukou uchopte tělo předplněné injekční stříkačky.
- Sejměte krytku jehly a vyhoďte ji. Při sejmutí krytky se nesmíte dotýkat pístu.



Obrázek 3

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

4. Podejte si dávku:

- Uchopte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou mezi prostředníček a ukazováček a položte palec na hlavu pístu, a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palec a ukazováček. Netiskněte ji pevně.
- Nikdy nevytahujte píst zpět.
- Jediným a rychlým pohybem vpíchněte jehlu do stisknuté kůže tak daleko, jak to jde (viz obrázek 4).



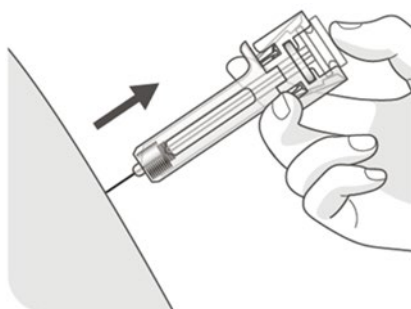
Obrázek 4

- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až podáte všechny roztok a hlava pístu se nachází mezi křídélky chrániče jehly (viz obrázek 5).



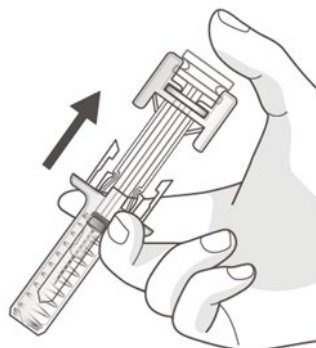
Obrázek 5

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



Obrázek 6

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



Obrázek 7

5. Po podání injekce:

- Po podání injekce přitlačte na místo vpichu na několik vteřin desinfekční tampón.
- V místě vpichu 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 vpichu přelepit menší náplastí.

6. Likvidace:

- Použité stříkačky je nutno vložit do nádoby odolné proti propíchnutí, jako je nádoba na ostré předměty (viz obrázek 8). Nikdy nepoužívejte již použité injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti druhých. Nádoby na ostré předměty zlikvidujte v souladu s místními předpisy.
- Desinfekční tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).



Obrázek 8

Příbalová informace: informace pro uživatele

Eksunbi 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 Eksunbi, 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 nebo zdravotní sestry.
- 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 nebo zdravotní sestře. 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 Eksunbi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eksunbi používat
3. Jak se Eksunbi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eksunbi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Eksunbi a k čemu se používá

Co je Eksunbi

Eksunbi obsahuje léčivou látku ustekinumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Eksunbi patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva (přípravky, které tlumí imunitní systém).

K čemu se Eksunbi používá

Eksunbi se používá k léčbě následujících závažných onemocnění:

- plaková psoriáza - u dospělých a dětí od 6 let a starších
- psoriatická artritida – u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých
- středně těžká až těžká forma ulcerózní kolitidy – u dospělých

Plaková psoriáza

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

Eksunbi se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo nereagují na léčbu jinými léčivými přípravky.

Eksunbi se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let a starších se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, které nesnášejí fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba není účinná

Psoriatická artritida

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

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

Crohnova choroba

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

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Eksunbi s cílem omezit známky a příznaky onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Eksunbi

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci**, kterou lékař považuje 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 Eksunbi používat.

Upozornění a opatření

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

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

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

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na ustekinumab. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru** - imunosupresiva jako je ustekinumab oslabují Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko vzniku nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu (lupénku) jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) 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 oslabit imunitní systém. Kombinace výše uvedené léčby a ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce k léčbě alergie** – není známo, zda ustekinumab 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 podán přípravek Eksunbi.

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

Ustekinumab se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, ani u dětí s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Eksunbi

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkován(a) nebo máte být očkován(a). Během léčby přípravkem Eksunbi nemáte být očkován(a) určitými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Eksunbi podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Eksunbi dětského lékaře před tím, než bude Vašemu dítěti podána jakákoliv 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 Eksunbi 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 ustekinumabu v těhotenství.
- Jste-li žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, doporučuje se předejít otěhotnění. Během léčby ustekinumabem a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci.
- Přípravek Eksunbi může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek Eksunbi dostávala, může být u Vašeho dítěte větší riziko vzniku infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Eksunbi, je důležité o tom informovat dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky před tím, než bude Vašemu dítěti podána jakákoliv vakcína. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se

nedoporučuje podat dítěti v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Eksunbi 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 lékař se společně doktor rozhodnete, zda budete kojit nebo používat ustekinumab – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Eksunbi obsahuje polysorbát 80 (E433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E433) v jedné předplněné injekční stříkačce (1 ml), což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se Eksunbi používá

Eksunbi je určena pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, pro která je přípravek Eksunbi 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 Eksunbi se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Eksunbi 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 Eksunbi. 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 nebo ulcerózní kolitida

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

Děti a dospívající ve věku od 6 let

Psoriáza

- Přípravek Eksunbi není určen pro dětské pacienty s plakovou psoriázou, kteří váží méně než 60 kg, protože přípravek Eksunbi je dostupný pouze ve formě 45 mg a 90 mg předplněné injekční stříkačky pro subkutánní injekci. Pokud je tedy nutné podat alternativní dávku, má být použity jiné přípravky s ustekinumabem, které takovou možnost nabízejí.
- Lékař určí správnou dávku včetně množství (objemu) přípravku Eksunbi, aby Vám byla podána správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pokud vážíte 60 až 100 kg, doporučená dávka přípravku Eksunbi je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Eksunbi je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

Jak se Eksunbi používá

- Eksunbi se podává jako injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Eksunbi podávat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si přípravek Eksunbi budete podávat sám (sama). V tomto případě budete vyškolen (a), jak si máte přípravek Eksunbi podávat.
- Další informace o tom, jak podávat přípravek Eksunbi, 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 Eksunbi, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Eksunbi

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Eksunbi

Není nebezpečné přestat ustekinumab 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 a 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“) u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 uživatele z 1 000). Příznaky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - 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 uživatele ze 100).

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

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, Váš lékař může rozhodnout, že už nebudete přípravek Eksunbi 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 uživatele z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží („celulitida“) (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).

- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 uživatele ze 100).

Ustekinumab 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 ustekinumabu 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 některý z výše uvedených příznaků infekce. Tyto příznaky mohou být známkou infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat ustekinumab, 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 s novými malými, žlutými nebo bílými puchýři na kůži, někdy doprovázenými horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- 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 Eksunbi uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 1 měsíce v krabičce, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy byla předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky do místa k tomu určenému na krabičce. Po uplynutí této doby lze přípravek opět uchovávat v chladničce. Injekční stříkačku zlikvidujte, pokud ji nepoužijete do 1 měsíce při uchovávání při pokojové teplotě, nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřepte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Eksunbi. 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 jsou přítomny jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Eksunbi 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.

Eksunbi je určena pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývající v injekční stříkačce musí být zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Eksunbi 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 (E 433), sacharóza, voda pro injekci.

Jak Eksunbi vypadá a co obsahuje toto balení

Eksunbi je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Roztok může obsahovat několik malých průhledných nebo bílých částic bílkoviny. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné předplněné injekční stříkačce o objemu 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemsko

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

Sledovatelnost:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Další zdroje informací

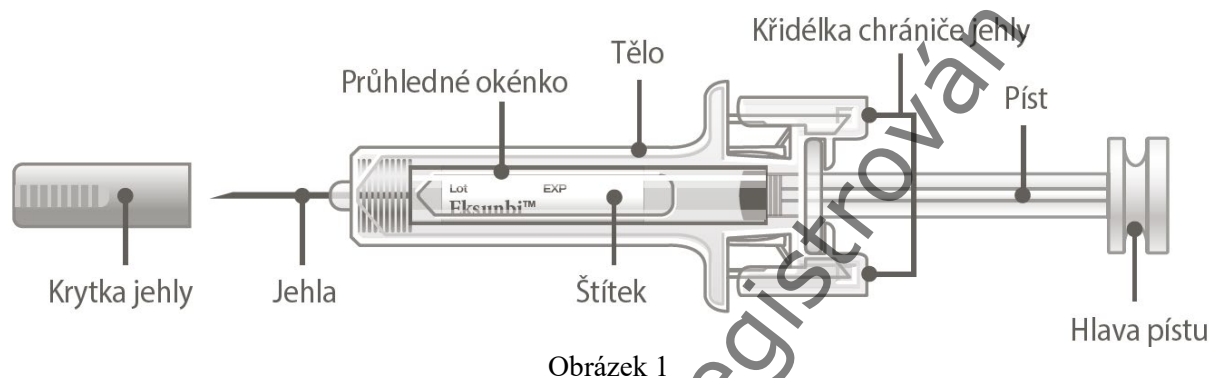
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

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 Eksunbi podávat sám (sama). Pokud se tak stane, budete vyškolen (a), jak si přípravek Eksunbi podávat. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) dávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

- Nemíchejte přípravek Eksunbi s jinými roztoky pro injekci.
- Netřeptejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Eksunbi. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Lék nepoužívejte, pokud s ním bylo silně třepáno.

Na Obrázku 1 je znázorněna předplněná injekční stříkačka



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

Příprava pro použití předplněné injekční stříkačky

- Vyndejte předplněnou injekční stříkačku (stříkačky) z chladničky. Ponechte předplněnou injekční stříkačku půl hodiny při pokojové teplotě. Tím dosáhne roztok příjemné teploty pro injekci. Předplněnou injekční stříkačku neohřívejte žádným jiným způsobem (například ji neohřívejte v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě). Po tuto dobu neodstraňujte krytku jehly.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo tak, aby jehla s krytkou směřovala vzhůru.
- Nedotýkejte se hlavy pístu, pístu, křidélek chrániče jehly nebo krytky jehly.
- Nezatahujte píst zpět.
- Neodstraňujte krytku jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nebudete instruováni, abyste tak učinili.

Zkontrolujte, že

- počet předplněných injekčních stříkaček a síly jsou správné
 - Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete jednu 90 mg předplněnou injekční stříkačku přípravku Eksunbi.
- máte správný léčivý přípravek
- dosud neuplynula doba použitelnosti
- předplněná injekční stříkačka není poškozená
- roztok v předplněné injekční stříkačce je čirý a bezbarvý až světle žlutý
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zabarvený nebo zakalený a neobsahuje cizí částice
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý.

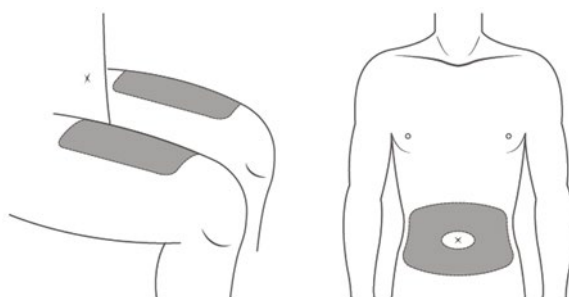
Připravte si vše, co budete potřebovat, a položte to na čistý povrch. Budete potřebovat antiseptický (desinfekční) tampón, gázu nebo vatový tampón a odpadní nádobu na použité jehly.

2. Vyberte si a připravte místo pro podání injekce:

Vyberte si místo pro podání injekce (viz obrázek 2)

- Eksunbi se podává injekcí pod kůži (subkutánně).
- Dobrým místem pro injekci je horní část stehna nebo oblast břicha, nejméně 5 cm od pupíku.
- Pokud je to možné, nepoužívejte oblasti kůže, které jeví známky psoriázy (lupénky).

- Jestliže Vám bude někdo pomáhat s podáním injekce, potom může vybrat místo injekce na horní části paže.



*šedá místa se doporučují pro podání injekce

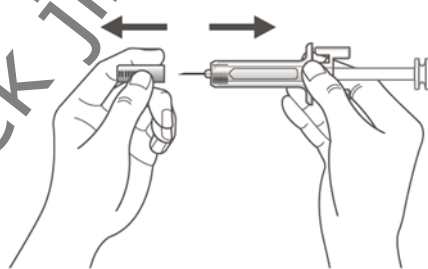
Obrázek 2

Připravte si místo pro podání injekce

- Umyjte si velmi dobře ruce mýdlem a teplou vodou.
- Otřete místo na kůži, kam si budete podávat injekci, desinfekčním tampónem.
- **Nedotýkejte se** znovu tohoto místa před podáním injekce.
- **Nefoukejte** na očištěné místo, ani je **neovívejte**

3. Odstraňte krytku jehly (viz obrázek 3):

- Krytku jehly **nesmí** být odstraněna dříve, než budete připraven(a) si podat injekci.
- Jednou rukou uchopte tělo předplněné injekční stříkačky.
- Sejměte krytku jehly a vyhoďte ji. Při sejmutí krytky se nesmíte dotýkat pístu.



Obrázek 3

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

4. Podejte dávku:

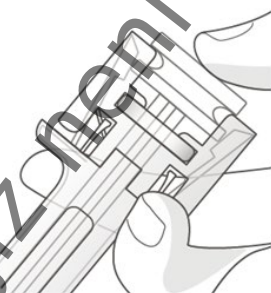
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou mezi prostředníček a ukazováček a položte palec na hlavu pístu a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palec a ukazováček. Netiskněte ji pevně.
- Nikdy nevytahujte píst zpět.

- Jediným rychlým pohybem vpíchněte jehlu do stisknuté kůže tak daleko, jak to jde (viz obrázek 4).



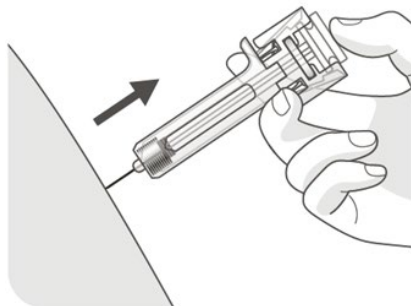
Obrázek 4

- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až podáte všechny roztok a hlava pístu se nachází mezi křídélky chrániče jehly (viz obrázek 5).



Obrázek 5

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



Obrázek 6

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



Obrázek 7

5. Po podání injekce:

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

6. Likvidace:

- Použité stříkačky a jehly je nutno vložit do nádoby odolné proti propíchnutí, jako je nádoba na ostré předměty (viz obrázek 8). Nikdy nepoužívejte již použité jehly a injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti druhých. Nádobu na ostré předměty zlikvidujte v souladu s místními předpisy.
- Desinfekční tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).



Obrázek 8

Přípavek již není registrován