

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

Fymiskina 130 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 26 ml, což odpovídá 0,4 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je čirý a bezbarvý až lehce hnědožlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba u dospělých

Přípravek Fymiskina 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).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Fymiskina je indikován k léčbě pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Fymiskina koncentrát pro infuzní roztok je určen k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby.

Přípravek Fymiskina koncentrát pro infuzní roztok se smí používat pouze k intravenózní indukční dávce.

Dávkování

Dospělí

Crohnova choroba

Léčba přípravkem Fymiskina se má zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok se má skládat z počtu injekčních lahviček přípravku Fymiskina 130 mg dle popisu v tabulce 1 (příprava viz bod 6.6).

Tabulka 1 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku Fymiskina

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	Doporučená dávka^a	Počet 130mg injekčních lahviček přípravku Fymiskina
≤ 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 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Fymiskina injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Crohnova choroba u pediatrických pacientů (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)

Léčba přípravkem Fymiskina se má zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok se má skládat z počtu injekčních lahviček přípravku STELARA 130 mg dle popisu v tabulce 2 (příprava viz bod 6.6).

Tabulka 2 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku Fymiskina

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	Doporučená dávka^a	Počet 130 mg injekčních lahviček přípravku Fymiskina
≥ 40 kg až ≤ 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 má podat 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Fymiskina injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Fymiskina 130 mg je určen pouze k intravenóznímu podání. Přípravek se má 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, plísňové a virové infekce (viz bod 4.8).

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

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

Před zahájením léčby přípravkem Fymiskina musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Přípravek Fymiskina nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Fymiskina. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Fymiskina nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek Fymiskina musejí být během léčby a po jejím skončení 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 vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek Fymiskina nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

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

Nebyla provedena žádná hodnocení, do kterých by byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu malignita objevila. Proto, pokud se uvažuje o použití přípravku Fymiskina, musí být těmto pacientům věnována zvýšená opatrnost.

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

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Systémové reakce

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

Reakce související s infuzí

V klinických hodnoceních byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8). V poregistračním 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 poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující se pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit odpovídající léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v poregistrační observační studii ustekinumabu byly pozorovány kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a cerebrovaskulární příhody. Během léčby přípravkem Fymiskina je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Fymiskina. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyla provedena zvláštní hodnocení. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba přípravkem Fymiskina vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného 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 přípravek Fymiskina 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 přípravku Fymiskina 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 přípravek Fymiskina ovlivnit alergenovou imunoterapii.

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všimnout příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objev-li se tyto příznaky má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem Fymiskina 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 doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Obsah sodíku

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

Přípravek Fymiskina obsahuje polysorbáty

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Fymiskina.

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 populačních farmakokinetických analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou, 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 fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Dostupné klinické zkušenosti jsou však omezené. Z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání přípravku Fymiskina v těhotenství.

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

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

Kojení

Omezené údaje z publikované literatury naznačují, že ustekinumab se ve velmi malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda je ustekinumab po požití absorbován do organismu. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků u kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby přípravkem Fymiskina a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu přípravkem Fymiskina, uděláno 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

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

ulcerózní kolitidou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce

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

V tabulce 3 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené z postmarketingového sledování. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmona, 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: nosní kongesce Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematoses
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematoma, indurace, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byly 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, flegmonu, 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 bazocelulárním karcinomem kůže 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.

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg s Crohnovou chorobou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou do 240. týdne v jedné studii fáze 1 a do 52. týdne v jedné studii fáze 3. Obecně byl bezpečnostní profil v této kohortě (n = 71) podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s Crohnovou chorobou.

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.

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

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 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) buněk a diferenciaci a aktivaci CD4⁺ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotyp IL-23 indukuje T helper 17 (Th17) cestou. Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

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

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

Imunizace

Během dlouhodobé rozšířené studie psoriázy 2 (PHOENIX 2) dospělí pacienti, kteří byli léčeni minimálně 3,5 roku ustekinumabem, měli podobné reakce protilátek na pneumokokové polysacharidy a tetanové vakcíny jako kontrolní skupina pacientů s nesyrovou 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 byly hodnoceny ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně až silně aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývojový program sestával ze dvou 8týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a UNITI-2), následovaných 44týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnují 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientů. Primárním cílovým parametrem hodnocení u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 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 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 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 4). 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 4: 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 přípravku Fymiskina 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 5).

Tabulka 5: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávky)

	Placebo*	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)
kterí vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kterí dosud nebyli léčeni anti-TNF- α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kterí 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 29 ze 129 pacientů si při léčbě každých 12 týdnů odpověď na ustekinumab neudrželo 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 se 16 týdnů po úpravě dávkování klinické remise dosáhlo ve 41,4 % případů.

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

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

klinické odpovědi a 39,2 % procent dosáhlo klinické remise.

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

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

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

Kvalita života související se zdravím

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

Imunogenita

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

Pediatrická populace

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 48 pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg v předběžné analýze multicentrické studie fáze 3 (UNITI-Jr) u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (definovanou jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby u pediatrických pacientů [Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI] >30) během 52 týdnů léčby (8 týdnů indukční a 44 týdnů udržovací léčby). Pacienti zahrnutí do studie buď adekvátně neodpovídali na předchozí biologickou nebo konvenční léčbu Crohnovy choroby, nebo ji netolerovali. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2), následovanou randomizovaným dvojité zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti

Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definována jako skóre PCDAI ≤ 10). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, byl 52,1 % (25/48) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích ustekinumabu fáze 3 u dospělých.

Klinická odpověď byla pozorována již ve 3. týdnu. Podíl pacientů s klinickou odpovědí v 8. týdnu (definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o $>12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30) byl 93,8 % (45/48).

Tabulka 6 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů hodnocení do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 6: Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 23	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 25	Celkový počet pacientů n = 48
Klinická remise *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinická remise bez kortikosteroidů §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinická remise u pacientů, kteří byli v 8. týdnu indukční léčby v klinické remisi *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Klinická odpověď †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopická odpověď ‡	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Klinická remise je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů.

§ Remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů a žádná léčba kortikosteroidy po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.

† Klinická odpověď je definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o $\geq 12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30.

‡ Endoskopická odpověď je definována jako snížení skóre SES-CD o ≥ 50 % nebo skóre SES-CD o ≤ 2 u pacientů s výchozím skóre SES-CD ≥ 3 .

Úprava frekvence dávkování

Pacienti, kteří vstoupili do udržovacího režimu, a u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu (LOR) na základě skóre PCDAI, byli vhodní pro úpravu dávkování. Pacienti byli buď převedeni z léčby každých 12 týdnů na každých 8 týdnů, nebo zůstali na léčbě každých 8 týdnů (falešná úprava). 2 pacienti byli převedeni na kratší dávkovací interval. U těchto pacientů byla klinická remise dosažena u 100 % (2/2) pacientů 8 týdnů po úpravě dávkování.

Bezpečnostní profil indukčního dávkovacího režimu a oba udržovací dávkovací režimy u pediatrické populace s tělesnou hmotností nejméně 40 kg jsou srovnatelné se stanoveným profilem u dospělých s Crohnovou chorobou (viz bod 4.8).

Fekální a sérové zánětlivé biomarkery

Průměrná hodnota změny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu z výchozích hodnot ve 44. týdnu udržovací léčby byla -11,17 mg/l (24,159), respektive -538,2 mg/kg (1 271,33).

Kvalita života související se zdravím

Celkové skóre IMPACT-III a všechny poddomény (střevní příznaky, systémové příznaky související s únavou a pocit pohody) vykázaly po 52 týdnech klinicky významná zlepšení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po doporučené intravenózní indukční dávce byl medián maximálních sérových koncentrací ustekinumabu, zjištěný 1 hodinu po infuzi, 126,1 µg/ml u pacientů s Crohnovou chorobou.

Distribuce

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

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

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

Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s Crohnovou chorobou, psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou přibližně 3 týdny.

Linearita dávek

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

Zvláštní populace

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších nebo pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebyly s intravenózním ustekinumabem specifické studie provedeny.

U pacientů s Crohnovou chorobou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek na ustekinumab, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariace ovlivňující distribuční objem.

U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí neadekvátní odpověď na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze a rasou (asijská *versus* neasijská). Vliv těchto kovariátů 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 cytochromů P450

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou ($n=18$). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu (substrátu CYP2D6), nebo midazolamu (substrátu CYP3A), při jejich souběžném užívání s ustekinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg léčených doporučenou dávkou založenou na tělesné hmotnosti byly obecně srovnatelné se sérovými koncentracemi u populace dospělých s Crohnovou chorobou léčených dávkou na základě tělesné hmotnosti pro dospělé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity po opakovaném podávání, 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

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

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Přípravek Fymiskina se smí ředit pouze pomocí 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.

Přípravek Fymiskina se nesmí podávat současně stejnou intravenózní kanylou s dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Chraňte před mrazem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C.

Po naředění nedávejte zpět do chladničky.

Z mikrobiologického hlediska se přípravek musí použít ihned, ledaže by způsob ředění vylučoval riziko mikrobiální kontaminace. Pokud se nepoužije ihned, jsou doby a podmínky uchovávání po otevření na odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, 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 brombutylovou zátkou. Přípravek Fymiskina 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 Fymiskina se nesmí třepat. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je čirý, bezbarvý až lehce hnědožlutý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice.

Ředění

Přípravek Fymiskina 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 Fymiskina, který bude potřeba (viz bod 4.2, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Fymiskina obsahuje 130 mg ustekinumabu. Používejte pouze úplné injekční lahvičky přípravku Fymiskina.
2. Z 250 ml infuzního vaku odeberte takový objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného, který odpovídá přidávanému objemu přípravku Fymiskina, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku Fymiskina odstraňte 26 ml roztoku chloridu sodného, na 2 injekční lahvičky odstraňte 52 ml, na 3 injekční lahvičky odstraňte 78 ml, na 4 injekční lahvičky odstraňte 104 ml).
3. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku Fymiskina a přidejte je do 250 ml infuzního vaku. Konečný objem infuzního vaku by měl být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud se u něj pozorují viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizí částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do 24 hodin od naředění v infuzním vaku.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogeenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
7. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1862/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fymiskina 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Fymiskina 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fymiskina 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

Fymiskina 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Fymiskina 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok (injekce)

Fymiskina 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až lehce hnědožlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

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

Plaková psoriáza u pediatrické populace

Přípravek Fymiskina je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dětí a dospívajících pacientů ve věku od 6 let a starších, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo nesnášejí jiné

systémové léčby nebo fototerapii (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Fymiskina, samostatně nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na předchozí nebiologické onemocnění modifikující antirevmatické přípravky (DMARD) nebyla dostatečná (viz bod 5.1).

Crohnova choroba u dospělých

Přípravek Fymiskina 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).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Fymiskina je indikován k léčbě pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Fymiskina je určen k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, na které je přípravek Fymiskina indikován, a který bude léčbu řídit a dohlížet na ni.

Dávkování

Plaková psoriáza

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

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

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg

U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je počáteční dávka 90 mg subkutánně, následovaná dávkou 90 mg o 4 týdny později a dále pak 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 3).

Psoriatická artritida (PsA)

Doporučené dávkování přípravku Fymiskina 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 vysazení léčby.

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu u dětí s psoriázou do 6 let věku nebo u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let nebyly stanoveny.

Plaková psoriáza u pediatrické populace (6 let a starší)

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

Tabulka 1 Doporučená dávka přípravku Fymiskina u pediatrické populace s psoriázou

Tělesná hmotnost v době dávkování	Doporučená dávka
< 60 kg*	-
≥ 60–≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Přípravek Fymiskina není k dispozici pro pacienty, u nichž je potřebná dávka nižší než 45 mg. Je-li nutná jiná dávka, má se použít jiný z přípravků obsahujících ustekinumab, které takovou možnost nabízejí.

Dávka přípravku Fymiskina, která by umožnila dávkování pro pediatrické pacienty založené na tělesné hmotnosti, není k dispozici. Pacientům o tělesné hmotnosti nižší než 60 kg je třeba místo toho podávat přesné dávky na základě hmotnosti (mg/kg) s využitím jiného přípravku obsahujícího ustekinumab, injekčního roztoku 45 mg v injekčních lahvičkách, který lze podávat podle tělesné hmotnosti.

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

Dospělí

Crohnova choroba

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

K prvnímu subkutánnímu podání 90 mg přípravku Fymiskina má 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 ztrátě odpovědi na dávkování každých 12 týdnů, mohou mít prospěch ze zvýšené frekvence podávání každých 8 týdnů (viz bod 5.1, bod 5.2).

Pacientům lze následně přípravek podávat podle klinického úsudku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů (viz bod 5.1).

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

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

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl ustekinumab studován. Nelze dát žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Crohnova choroba u pediatrických pacientů (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)

V léčebném režimu se první dávka přípravku Fymiskina podává intravenózně. Ohledně dávkování při

intravenózním režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Fymiskina 130 mg koncentrát pro infuzní roztok.

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

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

Pacientům lze následně přípravek podávat podle klinického posouzení každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo 16 týdnů po úpravě dávky, je třeba zvážit ukončení léčby.

Během léčby přípravkem Fymiskina lze pokračovat v léčbě imunomodulátory, 5-aminosalicyláty (5-ASA), antibiotiky a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří odpověděli na léčbu přípravkem Fymiskina, se tyto léky mohou v souladu se standardy péče snížit nebo vysadit.

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

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

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

Návod pro přípravu a zvláštní opatření pro zacházení je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Klinicky významná aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Infekce

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

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

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

Před zahájením léčby přípravkem Fymiskina musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Přípravek Fymiskina nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Fymiskina. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Fymiskina nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek Fymiskina musejí být během léčby a po jejím skončení 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 vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek Fymiskina nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

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

Nebyla provedena žádná hodnocení, do kterých by byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu malignita objevila. Proto, pokud se uvažuje o použití přípravku Fymiskina, musí být těmto pacientům věnována zvýšená opatrnost.

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

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Systémové reakce

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

Respirační reakce

Během poregistračního 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, léčbu ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit adekvátní léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v poregistrační observační studii ustekinumabu byly pozorovány kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a cerebrovaskulární příhody. Během léčby přípravkem Fymiskina je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Fymiskina. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyla provedena zvláštní hodnocení. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před

očkovaním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba přípravkem Fymiskina vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

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

Pacienti používající přípravek Fymiskina 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 přípravku Fymiskina 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 přípravkem Fymiskina 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 doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Přípravek Fymiskina obsahuje polysorbáty

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Fymiskina.

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 populačních farmakokinetických analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou, 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 fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Dostupné klinické zkušenosti jsou však omezené. Z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání přípravku Fymiskina v těhotenství.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno. U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

Kojení

Omezené údaje z publikované literatury naznačují, že ustekinumab se ve velmi malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda je ustekinumab po požití absorbován do organismu. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků u kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby přípravkem Fymiskina a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu přípravkem Fymiskina, uděláno 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

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

Nežádoucí účinky v tabulce

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

V tabulce 2 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené z postmarketingového sledování. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmona, 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: nosní kongesce Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: bolest zad, 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, flegmonu, 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 bazocelulárním karcinomem kůže v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

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

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s plakovou psoriázou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou. První studie byla provedena u 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.

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg s Crohnovou chorobou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou do 240. týdne v jedné studii fáze 1 a do 52. týdne v jedné studii fáze 3. Obecně byl bezpečnostní profil v této kohortě (n = 71) podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s Crohnovou chorobou.

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.

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

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ 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-12Rβ1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12Rβ1 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) buněk a diferenciaci a aktivaci CD4⁺ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotyp, IL-23 indukuje T helper 17 (Th17) cestou. Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

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

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

Imunizace

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

Klinická účinnost

Plaková psoriáza (dospělí)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 1 996 pacientů ve dvou randomizovaných dvojité slepých 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, nesnášelo 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. 61 % těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, nesnášelo 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, byli intolerantní k jiné systémové léčbě, 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 tabulky 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 %)
PGAb 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 %)	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 %)
PGAb 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 %)	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 opětne randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a 63 % pacientů opětne randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby) (p < 0,001). V 18 měsících (týdnu 76) bylo PASI 75 u 84 % pacientů opětne randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a 19 % pacientů opětne randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby). V 3. roce (týdnu 148) bylo PASI 75 u 82 % pacientů opětne 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 opětne 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 byly hodnoceny u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojité slepých, placebem kontrolovaných hodnoceních u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo nemoc 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 %), distální interfalangeální účasti (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
<i>Počet pacientů ≥ 3 % BSA^d</i>	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 %)
<i>Počet pacientů s ≥ 3 % BSA^d</i>	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 %)
<i>Počet pacientů s ≥ 3 % BSA^d</i>	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 = 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 spondylitida s periferní artritidou a léčených ustekinumabem, došlo ve 24. týdnu ke zlepšení skóre Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) o 50 % a 70 % v porovnání s placebem.

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

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 = 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 prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. (integrovaná analýza) a 100. týdne (hodnocení PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při hodnocení pomocí dotazníku 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 referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ustekinumab v jedné nebo další podskupině pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Plaková psoriáza u pediatrické populace

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

Dospívající pacienti (12 až 17 let)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny 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. 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 závažnou až závažnou plakovou psoriázou v otevřené, jednoramenné, multicentrické studii fáze 3 (CADMUS Jr.). Pacienti byli léčeni doporučenou dávkou ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 44) podanou 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 byly hodnoceny ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně až silně 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 hodnocení 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 Fymiskina 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 nesnášeli. 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 dávkou)

	Placebo*	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů
	n = 131 [†]	n = 128 [†]	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 29 ze 129 pacientů si 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 $\geq$ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o $\geq$ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování klinické remise dosáhlo ve 41,4 % případů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostávali v tu dobu 90 mg subkutánní injekce ustekinumabu. 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 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů 16 týdnů po obdržení první subkutánní dávky ustekinumabu 70,6 % dosáhlo klinické odpovědi a 39,2 % procent dosáhlo klinické remise.

Pacienti, kteří v IM-UNITI studii dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem,

byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne pro obě skupiny pacientů, těch kteří selhali na TNF-terapiích a těch kteří selhali na konvenčních terapiích.

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

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

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) a SF-36. V 8. týdnu vykázali v porovnání s placebem pacienti léčení ustekinumabem statisticky významně vyšší a klinicky smysluplná 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.

Imunogenita

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

Pediatrická populace

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 48 pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg v předběžné analýze multicentrické studie fáze 3 (UNITI-Jr) u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (definovanou jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby u pediatrických pacientů [Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI] > 30) během 52 týdnů léčby (8 týdnů indukční a 44 týdnů udržovací léčby). Pacienti zahrnutí do studie buď adekvátně neodpovídali na předchozí biologickou nebo konvenční léčbu Crohnovy choroby, nebo ji netolerovali. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2), následovanou randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti

Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definována jako skóre PCDAI ≤ 10). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, byl 52,1 % (25/48)

a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích ustekinumabu fáze 3 u dospělých.

Klinická odpověď byla pozorována již ve 3. týdnu. Podíl pacientů s klinickou odpovědí v 8. týdnu (definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o $> 12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30) byl 93,8 % (45/48).

Tabulka 10 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů hodnocení do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 10: Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 23	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 25	Celkový počet pacientů n = 48
Klinická remise *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinická remise bez kortikosteroidů §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinická remise u pacientů, kteří byli v 8. týdnu indukční léčby v klinické remisi *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Klinická odpověď †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopická odpověď ‡	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Klinická remise je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů.

§ Remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů a žádná léčba kortikosteroidy po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.

† Klinická odpověď je definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o $\geq 12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30.

‡ Endoskopická odpověď je definována jako snížení skóre SES-CD o ≥ 50 % nebo skóre SES-CD o ≤ 2 u pacientů s výchozím skóre SES-CD ≥ 3 .

Úprava frekvence dávkování

Pacienti, kteří vstoupili do udržovacího režimu, a u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu (LOR) na základě skóre PCDAI, byli vhodní pro úpravu dávkování. Pacienti byli buď převedeni z léčby každých 12 týdnů na každých 8 týdnů, nebo zůstali na léčbě každých 8 týdnů (falešná úprava). 2 pacienti byli převedeni na kratší dávkovací interval. U těchto pacientů byla klinická remise dosažena u 100 % (2/2) pacientů 8 týdnů po úpravě dávkování.

Bezpečnostní profil indukčního dávkovacího režimu a oba udržovací dávkovací režimy u pediatrické populace s tělesnou hmotností nejméně 40 kg jsou srovnatelné se stanoveným profilem u dospělých s Crohnovou chorobou (viz bod 4.8).

Fekální a sérové zánětlivé biomarkery

Průměrná hodnota změny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu z výchozích hodnot ve 44. týdnu udržovací léčby byla -11,17 mg/l (24,159), respektive -538,2 mg/kg (1271,33).

Kvalita života související se zdravím

Celkové skóre IMPACT-III a všechny poddomény (střevní příznaky, systémové příznaky související s únavou a pocit pohody) vykázaly po 52 týdnech klinicky významná zlepšení.

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 nebo Crohnovou chorobou přibližně 3 týdny. Napříč všemi hodnoceními s psoriázou se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů.

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

Linearita dávek

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

Jednorázová dávka versus opakované dávky

Časové profily koncentrace ustekinumabu v séru byly u pacientů s psoriázou po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním podání dávky obvykle predikovatelné. Po zahájení subkutánního dávkování v týdně 0 a 4 a dále pak každý 12. týden, bylo 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 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. 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 měly na základě pozorovaných údajů a analýz populační farmakokinetiky randomizované subjekty, u kterých odpověď na léčbu odezněla, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých odpověď neodezněla. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti.

Zvláštní populace

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

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

U pacientů s Crohnovou chorobou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek na ustekinumab, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariace ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí neadekvátní odpovědí na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze a rasou (asijská *versus* neasijská). Vliv těchto kovariát byl v rámci ± 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.

Rovnovážné sérové koncentrace u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg byly srovnatelné s rovnovážnými sérovými koncentracemi u populace dospělých s Crohnovou chorobou.

Regulace cytochromů P450

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou ($n = 18$). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu (substrátu CYP2D6), nebo midazolamu (substrátu CYP3A), při jejich souběžném užívání s ustekinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity po opakovaném podávání, 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
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Fymiskina 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
3 roky

Fymiskina 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
3 roky

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Fymiskina 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli, krytem jehly neobsahujícím latex a pístovou zátkou z brombutylové pryže. Injekční stříkačka je vybavena pasivním bezpečnostním chráničem jehly.

Fymiskina 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli,

krytem jehly neobsahujícím latex a pístovou zátkou z brombutylové pryže. Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostním chráničem jehly.

Přípravek Fymiskina je k dispozici v balení obsahujícím 1 předplněnou injekční stříkačku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztokem v injekční lahvičce nebo předplněné injekční stříkačce přípravku Fymiskina se nesmí třepat. Před subkutánním podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až lehce hnědožlutý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice. Před podáním má přípravek Fymiskina dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Fymiskina 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/24/1862/001

Fymiskina 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/24/1862/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI 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

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21
88471 Laupheim
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INOFRMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (130 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fymiskina 130 mg koncentrát pro infuzní roztok
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

130 mg/26 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Intravenózní podání po naředění.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1862/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (130 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Fymiskina 130 mg koncentrát pro infuzní roztok
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**

Fymiskina 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, polysorbát 80, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) jednorázově po dobu až 30 dnů, avšak nepřesahující původní datum expirace.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/24/1862/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Fymiskina 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**

Fymiskina 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**

Fymiskina 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, polysorbát 80, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) jednorázově po dobu až 30 dnů, avšak nepřesahující původní datum expirace.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1862/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Fymiskina 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 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**

Fymiskina 90 mg injekce
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

90 mg/1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Fymiskina 130 mg koncentrát pro infuzní roztok ustekinumab

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

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

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek.

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek Fymiskina a k čemu se používá

Co je Fymiskina

Fymiskina 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.

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

K čemu se Fymiskina používá

Fymiskina se používá k léčbě následujícího zánětlivého onemocnění:

- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Crohnova choroba

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

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

Nepoužívejte přípravek Fymiskina

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

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fymiskina se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. 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 Fymiskina. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Fymiskina 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 Fymiskina, snižují činnost imunitního systému, což může oslabit Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) infekci nebo pokud máte jakékoli abnormální otevřené rány na kůži (píštěle).**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se rány** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Jiné způsoby léčby psoriázy a nebo psoriatické artritidy** - pokud používáte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace s výše uvedenou léčbou a přípravkem Fymiskina nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda Fymiskina 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 aplikován přípravek Fymiskina.

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

Srdeční infarkt a mozková mrtvice

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

Děti a dospívající

Přípravek Fymiskina se nedoporučuje používat u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Fymiskina

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 Fymiskina nemáte být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Fymiskina podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Fymiskina lékaře Vašeho dítěte před tím, než dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Fymiskina dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Fymiskina obsahuje sodík

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

Fymiskina obsahuje polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce o objemu 26 ml, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak bude přípravek Fymiskina podáván

Fymiskina je určena pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby.

Přípravek Fymiskina 130 mg koncentrát pro infuzní roztok Vám bude podávat lékař, a to kapačkou 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 Fymiskina se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Fymiskina dostanete a po jak dlouhou dobu Vám bude

přípravek podáván.

Dospělí ve věku od 18 let a starší

- Lékař stanoví doporučenou intravenózní infuzní dávku podle 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 po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Fymiskina injekcí pod kůži (subkutánní injekce), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.

Děti s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

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

Vaše tělesná hmotnost	Dávka
≥ 40 až ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po zahajovací intravenózní dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Fymiskina injekcí pod kůži (subkutánní injekce), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.

Jak se Fymiskina podává

- První dávku přípravku Fymiskina k léčbě Crohnovy choroby podá lékař kapátkou do žíly na paži (intravenózní infuze).

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Fymiskina

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Fymiskina

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

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

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

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících přípravek obsahující ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 uživatele z 1 000). Známky zahrnují:
 - o dýchací nebo polykací potíže
 - o nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - o otok obličeje, rtů, úst nebo krku.
- Časté známky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1

uživatele ze 100).

Reakce související s infuzí – Pokud se léčíte na Crohnovu chorobu, podává se první dávka přípravku Fymiskina takzvanou kapačkou do žíly (intravenózní infuze).

U některých pacientů se během infuze přípravků obsahujících ustekinumab objevily závažné alergické reakce.

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

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

Infekce - můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte některé z následujících známek.

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

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

Během používání přípravku Fymiskina máte sledovat známky 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
- poruchu zraku nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte některou z výše uvedených známek infekce. Může se jednat o známky infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat přípravek Fymiskina, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo vředy, protože se mohou infikovat.

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

Další nežádoucí účinky

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

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě

- Bolest hlavy
- Svědění („pruritus“)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v krku
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

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

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

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

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

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

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný 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 Fymiskina uchovávat

- Přípravek Fymiskina 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.
- Netřepejte injekční lahvičkou s přípravkem Fymiskina. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizí částice (viz

- bod 6 „Jak Fymiskina vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrznul nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.
- Jestliže je pečeť/uzávěr porušen.

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

6. Obsah balení a další informace

Co Fymiskina obsahuje

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

Jak Fymiskina vypadá a co obsahuje toto balení

Fymiskina je čirý, bezbarvý až lehce hnědožlutý koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. Je dodáván v krabici obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné 30ml injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Formycon AG
 Fraunhoferstraße 15
 82152 Martinsried/Planegg
 Německo

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

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

Formycon AG
 Tel/Tél/Тел./Τηλ/Τηλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Německo

ratiopharm GmbH
 Tel: +49 731 402 02

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost:

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

Pokyny k ředění:

Přípravek Fymiskina koncentrát pro infuzní roztok musí ředit a připravovat zdravotník aseptickou technikou.

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

Uchovávání

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Fymiskina 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 Fymiskina, přečtěte si pozorně tuto informaci.

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek Fymiskina a k čemu se používá

Co je Fymiskina

Fymiskina 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.

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

K čemu se Fymiskina používá

Fymiskina se používá k léčbě následujících zánětlivých 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 a dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Plaková psoriáza

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

Fymiskina 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.

Fymiskina 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 Fymiskina pro:

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

Crohnova choroba

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

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

Nepoužívejte přípravek Fymiskina

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

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fymiskina 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 Fymiskina. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Fymiskina 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 Fymiskina, snižují činnost imunitního systému, což může oslabit Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se rány** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na injekci přípravku Fymiskina.** Podívejte se také na příznaky alergické reakce uvedené v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“.
- **Jiné způsoby léčby psoriázy a nebo psoriatické artritidy** - pokud používáte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem).

Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace s výše uvedenou léčbou a přípravkem Fymiskina nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.

- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda Fymiskina 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 aplikován přípravek Fymiskina.

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

Srdeční infarkt a mozková mrtvice

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

Děti a dospívající

Přípravek Fymiskina se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, ani u dětí a dospívajících s psoriatickou artritidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Fymiskina

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 Fymiskina nemáte být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Fymiskina podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Fymiskina lékaře Vašeho dítěte před tím, než dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Fymiskina dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

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

- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Společně s lékařem rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Fymiskina – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Fymiskina obsahuje polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Fymiskina používá

Fymiskina je určena pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek Fymiskina 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 Fymiskina se podává

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

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

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

Crohnova choroba

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

Děti a dospívající ve věku od 6 let a starší

Psoriáza

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

Děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku Fymiskina podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Fymiskina injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých

12 týdnů.

- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Fymiskina podávat každých 8 týdnů. Váš lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se Fymiskina používá

- Fymiskina se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Fymiskina injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si přípravek Fymiskina budete injikovat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Fymiskina injikovat. U dětí ve věku 6 let a starších se doporučuje, aby přípravek Fymiskina podával zdravotnický pracovník nebo pečovatel, který absolvoval vhodný nácvik.
- Další informace o tom, jak injikovat přípravek Fymiskina, jsou uvedeny v bodě „Návod k podání injekce“ na konci této příbalové informace.

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Fymiskina

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Fymiskina

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

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

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

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících přípravek obsahující ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 uživatele z 1 000). Znamky zahrnují:
 - o dýchací nebo polykací potíže
 - o nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - o otok obličeje, rtů, úst nebo krku.
- Časté známky 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 vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a teplota, ihned to sdělte svému lékaři.

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

Infekce - můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte některé z následujících známek.

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

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

Během používání přípravku Fymiskina máte sledovat známky 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
- poruchu zraku nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte některou z výše uvedených známek infekce. Může se jednat o známky infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat přípravek Fymiskina, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo vředy, protože se mohou infikovat.

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

Další nežádoucí účinky

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

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

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

- Zubní infekce
- Kvasinkové vaginální infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, modřina, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje („obrna lícního nervu“ nebo

- „Bellova obrna“), které je většinou přechodné.
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

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

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

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

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný 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 Fymiskina 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 Fymiskina také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Fymiskina. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

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

Fymiskina je 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 Fymiskina obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, voda pro injekci a kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

Jak Fymiskina vypadá a co obsahuje toto balení

Fymiskina je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až lehce hnědožlutý injekční roztok. Je dodáván v krabičce 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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Německo

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

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

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Τηλ/Τηλ/Сími/Puh: + 49 89 864 667 100

Německo

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

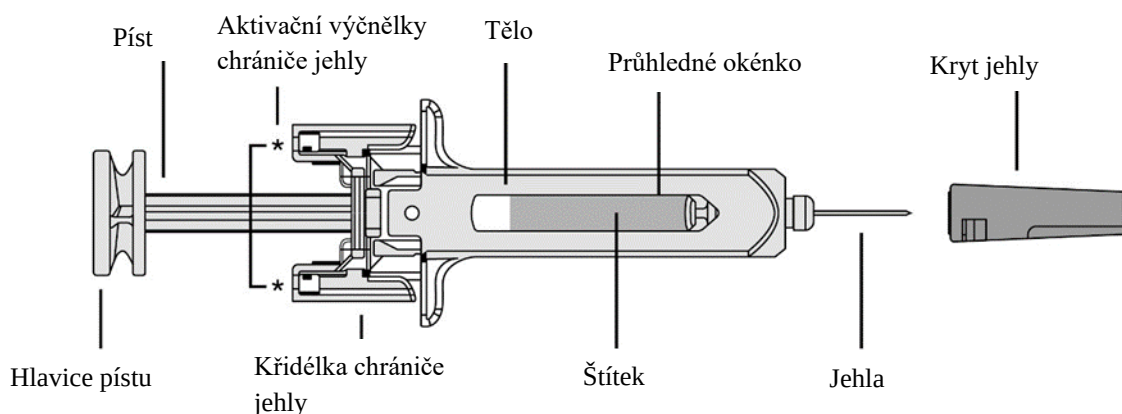
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra píchnu první injekci. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek Fymiskina injikovat sám (sama). Pokud se tak stane, budete zacvičen(a), jak si přípravek Fymiskina injikovat. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) dávat injekci, zeptejte se svého lékaře. U dětí ve věku 6 let a starších se doporučuje, aby přípravek Fymiskina podával zdravotnický pracovník nebo pečovatel, který absolvoval vhodný nácvik.

- Nemíchejte přípravek Fymiskina s jinými roztoky na injekci.
- Netřepte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Fymiskina. 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



Obrázek 1

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. Po tuto dobu neodstraňujte kryt jehly.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo tak, aby jehla s krytem směřovala vzhůru.
- Nedotýkejte se hlavice pístu, pístu, křidélek chrániče jehly nebo krytu jehly.
- Nezatahujte píst zpět.
- Neodstraňujte kryt jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nebudete instruováni, abyste tak učinili.
- Nedotýkejte se aktivních výčnělků chrániče jehly (viz obrázek 1, části označené symbolem hvězdičky *), aby nedošlo k předčasnému zakrytí jehly bezpečnostním chráničem jehly.
- Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud spadla na tvrdý povrch.

Zkontrolujte, že

- počet předplněných injekčních stříkaček a síly jsou správné
 - Je-li Vaše dávka 45 mg, dostanete jednu 45mg předplněnou injekční stříkačku přípravku Fymiskina.
 - Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete dvě 45mg předplněné injekční stříkačky přípravku Fymiskina a budete si muset píchnout dvě injekce. Pro tyto dvě injekce zvolte dvě odlišná místa (například pro jednu injekci pravé stehno a pro další injekci levé stehno) a aplikujte obě injekce těsně za sebou.
- máte správný léčivý přípravek
- dosud neuplynula doba použitelnosti
- předplněná injekční stříkačka není poškozená

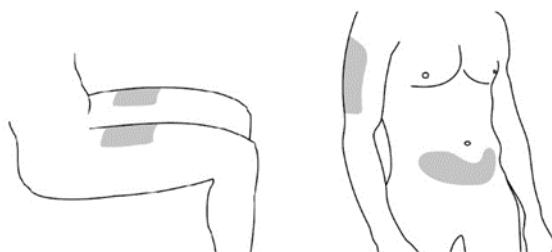
- roztok v předplněné injekční stříkačce je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až lehce hnědožlutý
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zabarvený nebo zakalený a neobsahuje cizí částice
- roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý

Připravte si vše, co budete potřebovat a položte to na čistý povrch. Budete potřebovat antiseptický (dezinfekční) tampón, gázu nebo vatový tampón a nádobu na ostré předměty odolnou proti propíchnutí.

2. Vyberte si a připravte místo na injekci:

Vyberte si místo injekce (viz obrázek 2)

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



Obrázek 2: Šedá místa se doporučují pro aplikaci injekce

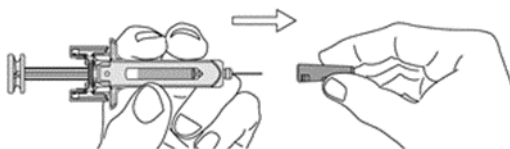
Připravte místa injekce

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

3. Odstraňte kryt jehly (viz obrázek 3):

- Kryt jehly **nesmí** být odstraněn dříve, než budete připraven(a) si aplikovat injekci.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou za její tělo.

Sejměte kryt jehly a vyhoďte jej. Při sejmutí krytu jehly se nesmíte dotýkat pístu.



Obrázek 3

- V předplněné injekční stříkačce můžete zaznamenat vzduchové bubliny nebo kapku roztoku na konci jehly, kterou není nutné odstranit. To je normální.
- 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 aplikujte ihned po odstranění krytu jehly.

4. Injikujte dávku:

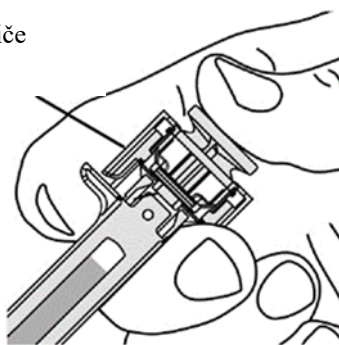
- Podržte předplněnou injekční stříkačku mezi ukazováčkem a prostředníčkem a připravte palec na hlavici pístu a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palec a ukazováček. Netiskněte ji pevně.
- Nikdy nevytahujte píst zpět.
- Jednoduchým a rychlým pohybem vpíchněte jehlu do stisknuté kůže tak hluboko, jak to jde (viz obrázek 4).



Obrázek 4

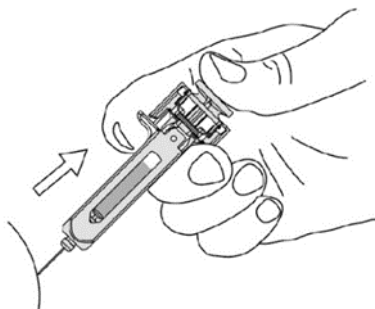
- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až injikujete všechny roztok a hlavice pístu se nachází mezi aktivačními křídélky chrániče jehly (viz obrázek 5).

Křídélka chrániče
jehly



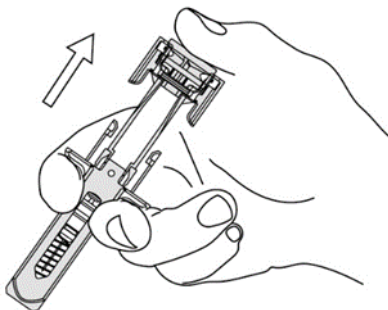
Obrázek 5

- 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 hlavice pístu, aby se píst v prázdné stříkačce mohl vrátit zpět nahoru a celou jehlu tak překryje bezpečnostní chránič jehly, viz obrázek 7:



Obrázek 7

5. Po aplikaci injekce:

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

6. Likvidace:

- Použité stříkačky je nutno umístit do nádoby na ostré předměty odolné proti propíchnutí (viz obrázek 8). Nikdy nepoužívejte již použité injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti druhých. Obal zlikvidujte podle místních požadavků.
- Tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).



Obrázek 8

Příbalová informace: informace pro uživatele

Fymiskina 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 Fymiskina, přečtěte si pozorně tuto informaci.

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek Fymiskina a k čemu se používá

Co je Fymiskina

Fymiskina 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.

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

K čemu se Fymiskina používá

Fymiskina se používá k léčbě následujících zánětlivých 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 a dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Plaková psoriáza

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

Fymiskina 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.

Fymiskina 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 Fymiskina pro:

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

Crohnova choroba

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

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

Nepoužívejte přípravek Fymiskina

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

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fymiskina 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 Fymiskina. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Fymiskina 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 Fymiskina, snižují činnost imunitního systému, což může oslabit Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se rány** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na injekci přípravku Fymiskina.** Podívejte se také na příznaky alergické reakce uvedené v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“.
- **Jiné způsoby léčby psoriázy a nebo psoriatické artritidy** - pokud používáte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem).

Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace s výše uvedenou léčbou a přípravkem Fymiskina nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.

- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda Fymiskina 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 aplikován přípravek Fymiskina.

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

Srdeční infarkt a mozková mrtvice

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

Děti a dospívající

Přípravek Fymiskina se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg., ani u dětí a dospívajících s psoriatickou artritidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Fymiskina

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 Fymiskina nemáte být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Fymiskina podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Fymiskina lékaře Vašeho dítěte před tím, než dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Fymiskina dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

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

- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Společně s lékařem rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Fymiskina – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Fymiskina obsahuje polysorbáty

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

3. Jak se přípravek Fymiskina používá

Fymiskina je určena pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek Fymiskina 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 Fymiskina se podává

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

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

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

Crohnova choroba

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

Děti a dospívající ve věku od 6 let a starší

Psoriáza

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

Děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku Fymiskina podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Fymiskina injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých

12 týdnů.

- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Fymiskina podávat každých 8 týdnů. Váš lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se Fymiskina používá

- Fymiskina se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Fymiskina injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si přípravek Fymiskina budete injikovat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Fymiskina injikovat. U dětí ve věku 6 let a starších se doporučuje, aby přípravek Fymiskina podával zdravotnický pracovník nebo pečovatel, který absolvoval vhodný nácvik.
- Další informace o tom, jak injikovat přípravek Fymiskina, jsou uvedeny v bodě „Návod k podání injekce“ na konci této příbalové informace.

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Fymiskina

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Fymiskina

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

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

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

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) u pacientů používajících přípravky obsahující ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 uživatele z 1 000). Známky zahrnují:
 - o dýchací nebo polykací potíže
 - o nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - o otok obličeje, rtů, úst nebo krku.

Časté známky 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 vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a teplota, ihned to sdělte svému lékaři.

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

Infekce – můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte některé z následujících známek.

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

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

Během používání přípravku Fymiskina máte sledovat známky 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
- poruchu zraku nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte některou z výše uvedených známek infekce. Může se jednat o známky infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nemáte používat přípravek Fymiskina, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo vředy, protože se mohou infikovat.

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

Další nežádoucí účinky

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

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

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

- Zubní infekce
- Kvasinkové vaginální infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, modřina, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.

- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje („obrna lícního nervu“ nebo „Bellova obrna“), které je většinou přechodné.
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

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

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

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

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný 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 Fymiskina 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 Fymiskina také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netreptejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Fymiskina. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Fymiskina 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.

Fymiskina je 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 Fymskina obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, voda pro injekci a kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

Jak Fymskina vypadá a co obsahuje toto balení

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

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Německo

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

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

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Τηλ/Τηλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Německo

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

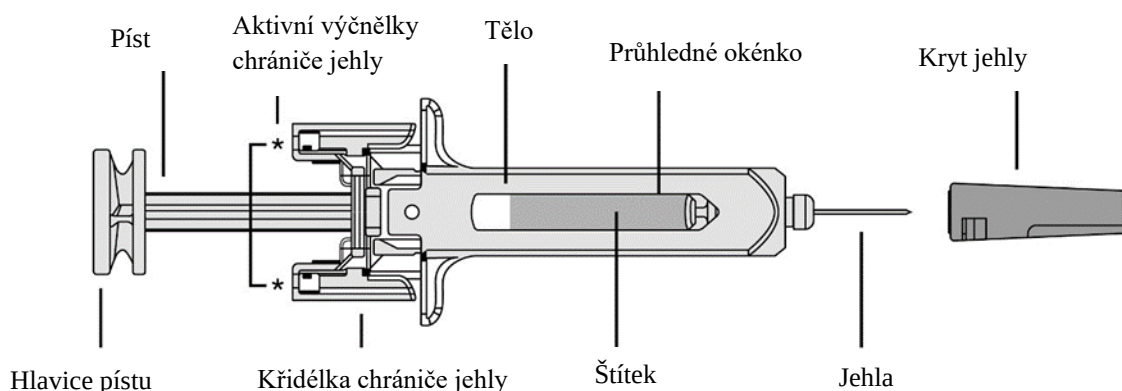
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra píchne první injekci. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek Fymiskina injikovat sám (sama). Pokud se tak stane, budete zacvičen(a), jak si přípravek Fymiskina injikovat. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) dávat injekci, zeptejte se svého lékaře. U dětí ve věku 6 let a starších se doporučuje, aby přípravek Fymiskina podával zdravotnický pracovník nebo pečovatel, který absolvoval vhodný nácvik.

- Nemíchejte přípravek Fymiskina s jinými roztoky na injekci.
- Netřepte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Fymiskina. 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



Obrázek 1

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. Po tuto dobu neodstraňujte kryt jehly.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo tak, aby jehla s krytem směřovala vzhůru.
- Nedotýkejte se hlavice pístu, pístu, křidélek chrániče jehly nebo krytu jehly.
- Nezatahujte píst zpět.
- Neodstraňujte kryt jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nebudete instruováni, abyste tak učinili.
- Nedotýkejte se aktivních výčnělků chrániče jehly (viz obrázek 1, části označené symbolem hvězdičky *), aby nedošlo k předčasnému zakrytí jehly bezpečnostním chráničem jehly.
- Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud spadla na tvrdý povrch.

Zkontrolujte, že

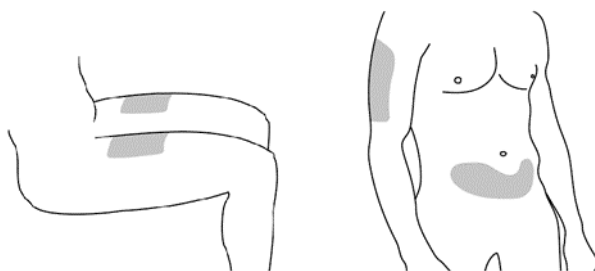
- počet předplněných injekčních stříkaček a síly jsou správné
 - o Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete jednu 90mg předplněnou injekční stříkačku přípravku Fymiskina.
- máte správný léčivý přípravek
- dosud neuplynula doba použitelnosti
- předplněná injekční stříkačka není poškozená
- roztok v předplněné injekční stříkačce je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až lehce hnědožlutý
- 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 (dezinfekční) tampón, gázu nebo vatový tampón a nádobu na ostré předměty odolnou proti propíchnutí.

2. Vyberte si a připravte místo na injekci:

Vyberte si místo injekce (viz obrázek 2)

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



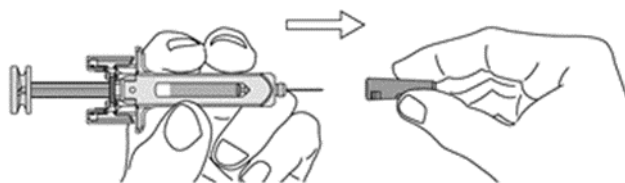
Obrázek 2: Šedá místa se doporučují pro aplikaci injekce

Připravte místa injekce

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

3. Odstraňte kryt jehly (viz obrázek 3):

- Kryt jehly **nesmí** být odstraněn dříve, než budete připraven(a) si aplikovat injekci.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou za její tělo.
- Sejměte kryt jehly a vyhoďte jej. Při sejmutí krytu se nesmíte dotýkat pístu.



Obrázek 3

- V předplněné injekční stříkačce můžete zaznamenat vzduchové bubliny nebo kapku roztoku na konci jehly, kterou není nutné odstranit. To je normální.
- 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 aplikujte ihned po odstranění krytu jehly.

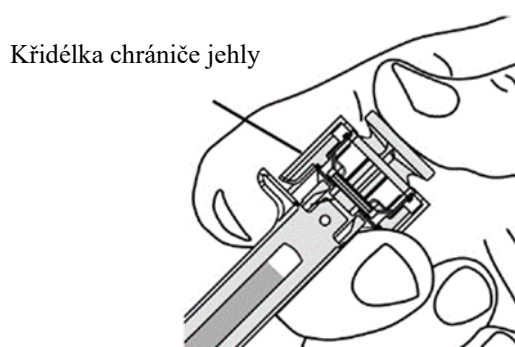
4. Injikujte dávku:

- Podržte předplněnou injekční stříkačku mezi ukazováčkem a prostředníčkem a připravte palec na hlavici pístu a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palec a ukazováček. Netiskněte ji pevně.
- Nikdy nevytahujte píst zpět.
- Jednoduchým a rychlým pohybem vpíchněte jehlu do stisknuté kůže tak hluboko, jak to jde (viz obrázek 4).



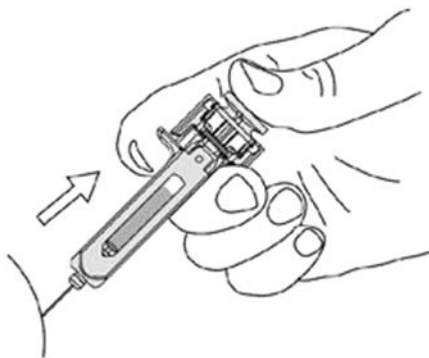
Obrázek 4

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



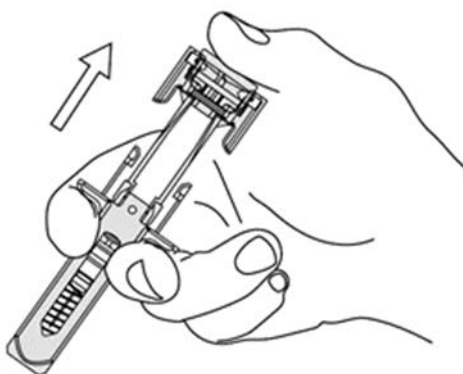
Obrázek 5

- 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 hlavice pístu, aby se píst v prázdné stříkačce mohl vrátit zpět nahoru a celou jehlu tak překryje bezpečnostní chránič jehly, viz obrázek 7:



Obrázek 7

5. Po aplikaci injekce:

- Po injekci přitlačte na místo injekce na několik sekund dezinfekční tampón.
- V místě injekce 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 sekund.
- Netřete si místo vpichu. Pokud je to třeba, můžete místo po injekci přelepit menší náplastí.

6. Likvidace:

- Použité stříkačky a jehly je nutno umístit do nádoby na ostré předměty odolné proti propíchnutí (viz obrázek 8).
- Nikdy nepoužívejte již použité jehly a injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti druhých. Obal zlikvidujte podle místních požadavků.
- Tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).



Obrázek 8