

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Qoyvolma 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 plně humánní IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA v buněčné linii ovariálních buněk křečika čínského (CHO).

Pomocné látky se známým účinkem

26 ml roztoku obsahuje 10,37 mg polysorbátu 80 (E 433), což odpovídá 0,40 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý a jeho pH je $5,7 \pm 0,2$. Osmolalita roztoku je 230 - 270 mmol/kg..

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba u dospělých

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Qoyvolma 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.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Qoyvolma je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých buď odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu nebyla dostatečná nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo pacienti tyto léčby netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

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

Tabulka 1 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku Qoyvolma

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

^a Přibližně 6 mg/kg

První subkutánní dávka se podává za 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Qoyvolma injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo souhrnu údajů o přípravku Qoyvolma injekční roztok v předplněném peru.

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

Tabulka 2 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku Qoyvolma

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	Doporučená dávka ^a	Počet 130mg injekčních lahviček přípravku Qoyvolma
≥ 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 Qoyvolma 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 nebo ulcerózní kolitidy u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Infekce

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

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně 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 Qoyvolma pacientům s chronickou infekcí nebo pacientům, kteří mají v anamnéze rekurentní infekce, je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby přípravkem Qoyvolma musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Přípravek Qoyvolma nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Qoyvolma. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Qoyvolma nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek Qoyvolma 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 nebo příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek Qoyvolma 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 klinická 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 objevila malignita. Proto, pokud se u těchto pacientů uvažuje o použití přípravku Qoyvolma, je nezbytná zvýšená opatrnost.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, 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 hypersenzitivní reakce, v některých případech za 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 Qoyvolma musí být 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 alveolitidy, 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 Qoyvolma je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Qoyvolma. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyla provedena specifická klinická 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 Qoyvolma vysazena na dobu nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

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

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

Dlouhodobá léčba ustekinumabem nepotlačuje humorální imunitní odpověď 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 neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku Qoyvolma nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

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

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všimnout příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem Qoyvolma 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 (věk $\geq$ 65 let)

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

Obsah sodíku

Přípravek Qoyvolma obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku". Nicméně přípravek Qoyvolma 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).

Polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 10,37 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,40 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Qoyvolma.

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

V populačních farmakokinetické analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno těmito souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. Farmakokinetika ustekinumabu nebyla ovlivněna současným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů u pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, nebo předchozí expozicí antagonistům TNF- α u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou, nebo předchozí expozicí biologickým léčivým přípravkům (např. antagonisté TNF- α a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou.

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 imunosupresivy včetně biologických léčiv nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby měly 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 Qoyvolma 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 novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 klinických 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 a (3 648 pacientů). Celkem 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 psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých, stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: nazální 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, hematom, induraci, 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 byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, kteří dostávali placebo, podobný. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období výskyt infekce 1,36/pacientorok u pacientů léčených ustekinumabem a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/ pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 277 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických

onemocnění; 0,6 roku expozice Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Výskyt infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,85/pacientorok ve sledovaném období, výskyt závažných infekcí byly pacientů léčených ustekinumabem 0,02/ pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient na 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient na 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti na 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 u placebem léčených pacientů (2 pacienti na 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 205 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů na 15 205 pacientoroků ve sledovaném období (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 míra incidence = 0,94 [95 % interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], upravený dle věku, pohlaví a rasy). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Incidence nemelanomových kožních malignit byla 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků ve sledovaném období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se spinocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce a reakce související s infuzí

V intravenózních indukčních studiích s Crohnovou chorobou 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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

Imunizace

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

Klinická účinnost

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450).

Klinický vývojový program sestával ze dvou 8 týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a UNITI-2), následovaných 44 týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jednorázovým 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 antagonistou TNF α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí léčba antagonistou TNF- α a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí terapie ant agonistou TNF- α . V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % pacientů odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % pacientů terapii antagonistou TNF- α netolerovalo.

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

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 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

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

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

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

* Selhání antagonistů TNF- α

** Selhání konvenční terapie

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

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

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

- ^a $p < 0,01$
^b $p < 0,05$
^c nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů odpověď na ustekinumab neudrželo a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu na podávání každých 8 týdnů. Ztráta odpovědi byla definována jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 bodů a zvýšení o ≥ 100 bodů od CDAI skóre na začátku. U těchto pacientů bylo za 16 týdnů po úpravě dávkování dosaženo klinické remise u 41,4 % pacientů.

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 odpověděli na indukci ustekinumabem a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 pacientů 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 dosáhlo 70,6 % pacientů klinické odpovědi a 39,2 % pacientů dosáhlo klinické remise za 16 týdnů po podání první subkutánní dávky ustekinumabu.

Pacienti, kteří ve studii IM-UNITI dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne jak u pacientů, u kterých selhaly terapie antagonistou TNF, tak u pacientů, u kterých selhaly konvenční terapie.

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími píštělemi při vstupu do studie (8,8 %; $n = 26$), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů odpovědi píštěle (definována jako ≥ 50 % snížení počtu odtékajících píštělí oproti výchozím hodnotám 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 mentální složky souhrnného skóre SF-36 (Mental Component Summary Score) v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a fyzické složky souhrnného skóre SF-36 (Physical Component Summary Score) ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně

udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem. Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Ulcerózní kolitida

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

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

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

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

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 6). Již ve 2. týdnu, při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem neměl žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

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

Tabulka 6: souhrn klíčových výsledků účinnosti ve studii UNIFI-I (8. týden)

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

U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatická remise [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [†]	8 %	21 % ^b

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

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

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

¥ Antagonista TNF-α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

^a p < 0,001

^b Nominálně významné (p < 0,001)

^c Nominálně významné (p < 0,05)

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

Ve 44. týdně byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 7).

Tabulka 7: souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

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

Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [†]	28 %	48 % ^c	41 % ^d
--	------	-------------------	-------------------

* Po odpovědi na i.v. ustekinumab.

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

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

¥ Antagonista TNF- α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

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

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

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

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nominálně významné ($p < 0,001$)

d Nominálně významné ($p < 0,05$)

e Statisticky nevýznamné

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

Respondéři na indukci ustekinumabem v 16. týdnu

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

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

Prodloužení studie

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

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

V tomto prodloužení studie po dobu až 4 roků léčby u pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopická normalizace

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

Histologické a histoendoskopické slizniční hojení

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

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

Kvalita života související se zdravím

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

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

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

Hospitalizace a chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou (UC)

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

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

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance a sníženou účinností ustekinumabu, s výjimkou pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, u kterých nebyla pozorována snížená účinnost. Není žádná zjevná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a výskytem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

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

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

Tabulka 8: 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) vykazaly 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 $\mu\text{g/ml}$ u pacientů s Crohnovou chorobou a 127,0 $\mu\text{g/ml}$ u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Distribuce

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

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

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

Linearita dávek

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

Zvláštní populace

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

Regulace enzymů cytochromu P450

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze I, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromu 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 získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (např. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na makacích jávských nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců, ani novorozenecké defekty nebo vývojová toxicita. Při použití analogické protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

Ve studiích na zvířatech byly hladiny dávek přibližně až 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 zkrříženě nereaguje s podjednotkou p40 cytokinů IL-12/23 u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu (E 385)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu

Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky
Chraňte před mrazem.

Jednotlivé injekční lahvičky mohou být uchovávány při pokojové teplotě do 25°C maximálně po jedno období v délce až 31 dnů v původním obalu, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je injekční lahvička poprvé vyjmuta z chladničky do místa určeného na krabičce. Kdykoli před skončením tohoto 31denního období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek jednou vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do uplynutí původní doby použitelnosti. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 31 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu 48 hodin, pokud je uchováván v chladničce nebo při pokojové teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud ředění neproběhlo za podmínek vylučujících riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku a doba použití po otevření jsou v 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.
V případě potřeby mohou být jednotlivé injekční lahvičky uchovávány při pokojové teplotě do 25 °C (viz bod 6.3).

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Ředění

Přípravek Qoyvolma koncentrát pro infuzní roztok se musí ředit a připravovat zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

1. Na základě tělesné hmotnosti pacienta vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Qoyvolma, který bude potřeba (viz bod 4.2, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Qoyvolma obsahuje 130 mg ustekinumabu. Používejte pouze úplné injekční lahvičky přípravku Qoyvolma.
2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného, který odpovídá přidávanému objemu přípravku Qoyvolma, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 u něj pozorujete viditelně neprůsvitné částice, změnu barvy nebo cizí částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do čtyřiceti osmi hodin od naředění v infuzním vaku.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
7. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1925/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 02. června 2025

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

Qoyvolma 45 mg injekční roztok

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Qoyvolma 45 mg injekční roztok

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

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Ustekinumab je plně humánní IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA v buněčné linii ovariálních buněk křečika čínského (CHO).

Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Qoyvolma 45 mg injekční roztok

Injekční roztok

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý a jeho pH je $5,7 \pm 0,2$. Osmolalita roztoku je 275 - 355 mmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

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

Plaková psoriáza u pediatrické populace

Přípravek Qoyvolma 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 netolerují jiné systémové léčby nebo fototerapii (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida (PsA)

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

Crohnova choroba u dospělých

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Qoyvolma 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.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Qoyvolma je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých buď odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu nebyla dostatečná nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo pacienti tyto léčby netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Plaková psoriáza

Doporučené dávkování přípravku Qoyvolma 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 do 28 týdnů léčby neobjeví žádná odpověď, je nutno zvážit ukončení léčby.

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg

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

Psoriatická artritida (PsA)

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

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

Starší pacienti (věk ≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

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

Plaková psoriáza u pediatrické populace (6 let a starší)

Doporučená dávka přípravku Qoyvolma je založena na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno níže (tabulka 1 a 2). Přípravek Qoyvolma se má podávat subkutánně v týdně 0 a 4, a pak dále každý 12. týden.

Tabulka 1 Doporučená dávka přípravku Qoyvolma u pediatrické populace s psoriázou

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

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

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

Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)	Dávka (mg)	Objem injekce (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22

27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Dospělí

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

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

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

Pacienti, kteří za 8 týdnů po první subkutánní dávce nevykazují dostatečnou terapeutickou odpověď, mohou dostat druhou subkutánní dávku již po 8 týdnech (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých dojde ke ztrátě odpovědi při 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 za 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo za 16 týdnů po přechodu na udržovací dávku každých 8 týdnů, je třeba zvážit ukončení léčby.

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

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

Starší osoby (věk ≥ 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 doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

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

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

K prvnímu subkutánnímu podání 90 mg přípravku Qoyvolma 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 Qoyvolma lze pokračovat v léčbě imunomodulátory, 5-aminosalicyláty (5-ASA), antibiotiky a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří odpověděli na léčbu přípravkem Qoyvolma, 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 nebo ulcerózní kolitidy u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Infekce

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

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

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

Před zahájením léčby přípravkem Qoyvolma musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Přípravek Qoyvolma nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Qoyvolma. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Qoyvolma nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek Qoyvolma 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 nebo příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek Qoyvolma 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 klinická 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 objevila malignita. Proto, pokud se u těchto pacientů uvažuje o použití Qoyvolma, je nezbytná zvýšená opatrnost.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, 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 hypersenzitivní reakce, v některých případech za 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 Qoyvolma musí být přerušena (viz bod 4.8).

Respirační reakce

Během poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolitidy, 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, 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 Qoyvolma je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Qoyvolma. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyla provedena specifická klinická 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 Qoyvolma vysazena na dobu nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

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

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

Dlouhodobá léčba ustekinumabem nepotlačuje humorální imunitní odpověď 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 neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku Qoyvolma nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

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

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všimnout příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem Qoyvolma 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 (věk ≥ 65 let)

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

Polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) nebo 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Qoyvolma.

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

V populačních farmakokinetických analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů ($> 5\%$ studované populace) bylo léčeno souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. U pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou nebo předchozí expozicí anti-TNF- α látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům

(např. léčiva proti TNF α a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla farmakokinetika ustekinumabu současným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů ovlivněna.

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby používat 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 Qoyvolma 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 novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 klinických 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). Celkem 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 psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: nazální 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 byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, kteří dostávali placebo, podobný. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byl ve sledovaném období výskyt infekce 1,36/pacientorok u pacientů léčených ustekinumabem a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/ pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 227 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Výskyt infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,85/pacientorok ve sledovaném období, výskyt závažných infekcí byl u pacientů léčených ustekinumabem 0,02/ pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient na 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient na 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti na 929

pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 u placebem léčených pacientů (2 pacienti na 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 205 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů na 15 205 pacientoroků ve sledovaném období (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 míra incidence = 0,94 [95 % interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], upravený dle věku, pohlaví a rasy). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Incidence nemelanomových kožních malignit byla 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků ve sledovaném období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se spinocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

Během kontrolovaných období v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy s ustekinumabem byly vyrážka a kopřivka pozorovány 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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Qoyvolma 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 IgG1k monoklonální protilátka, která se specificky váže na sdílenou proteinovou podjednotku p40 lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že brání podjednotce p40 v navázání na protein receptoru IL-12Rβ1, exprimovaného na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na buněčné povrchové receptory IL-12Rβ1. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a řídí diferenciaci a aktivaci CD4⁺ T buněk směrem k fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje dráhu T helperu 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 je spojena s imunitně zprostředkovanými onemocněními, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida..

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

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

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

Imunizace

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

Klinická účinnost

Plaková psoriáza (dospělí)

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

na léčbu cyklosporinem, MTX nebo PUVA, nebo tyto léčby netolerovali nebo u nich byly kontraindikované.

Ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. Celkem 53 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, nebo ji nesnášelo, nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4, a poté ve zkříženém uspořádání dostali v týdnu 12 a 16 ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg), který pak dostávali každých 12 týdnů. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu PASI 75 (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, tj. zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každých 12 týdnů 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 skóre PASI docíleného ve 40. týdnu. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

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

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

Ve studii psoriázy 1 a 2 byly výchozí charakteristiky onemocnění konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18, mediánem výchozí Body Surface Area (BSA) ≥ 20 a mediánem DLQI (Dermatology Life Quality Index) mezi 10 až 12. Přibližně jedna třetina subjektů (Studie psoriázy 1) a jedna čtvrtina subjektů (Studie psoriázy 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejná závažnost obtíží byla také pozorována ve studii psoriázy 3.

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

Tabulka 4 Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) a studii psoriázy 2 (PHOENIX 2)

	Týden 12 2 dávky (týden 0 a týden 4)			Týden 28 3 dávky (týden 0, týden 4 a týden 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Studie psoriázy 1					
Počet randomizovaných pacientů	255	255	256	250	243
Odpověď PASI 50, n (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
Odpověď PASI 75, n (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
Odpověď PASI 90, n (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA ^b vyhojení nebo minimální léze, n (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)

	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
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Odpověď PASI 75, n (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	89	87	92	86	90
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Studie psoriázy 2					
Počet randomizovaných pacientů	410	409	411	397	400
Odpověď PASI 50, n (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
Odpověď PASI 75, n (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
Odpověď PASI 90, n (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA ^b vyhojení nebo minimální léze, n (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Odpověď PASI 75, n (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	X217 (76 %)	226 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	120	112	121	110	119
Odpověď PASI 75, n (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

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

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

Tabulka 5 Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy (ACCEPT) v Týdnu 12

	Studie psoriázy 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.

Ve studii psoriázy 1 bylo přetrvání PASI 75 signifikantně lepší při kontinuální léčbě ve srovnání s vysazením léčby ($p < 0,001$). Podobné výsledky byly pozorovány s každou dávkou ustekinumabu. V 1. roce (týdnu 52) bylo PASI 75 u 89 % pacientů opětne randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a u 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 u 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 ≥ 50 % ztrátě zlepšení PASI znovu zahájena jejich původní léčba ustekinumabem, bylo během 12 týdnů po opětovném zahájení léčby znovu dosaženo zlepšení na PASI 75 u 85 % pacientů.

Ve studii psoriázy 1 bylo v týdnu 2 a v týdnu 12 v každé skupině léčené ustekinumabem prokázáno, ve srovnání s placebem, významné zlepšení DLQI od výchozího stavu. Zlepšení se udrželo do týdne 28. Podobné významné zlepšení bylo pozorováno ve studii psoriázy 2 v týdnech 2 a 12, které se udrželo do týdne 24. Ve studii psoriázy 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). Ve studii psoriázy 2 bylo také v každé skupině léčené ustekinumabem, ve srovnání s placebem, významné zlepšení Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ).

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)

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

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). U pacientů v těchto studiích byla zjištěna PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez přítomnosti revmatoidních uzlíků (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), distální interfalangeální účastí (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Přes 70 % a 40 % pacientů v obou klinických hodnoceních mělo na počátku enteazitidu, resp. daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali podkožně dávku 45 mg nebo 90 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4, nebo do skupiny s placebem podaným podkožně 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).

Ve studii PsA 1 (PSUMMIT I) a studii PsA 2 (PSUMMIT II) bylo 80 %, resp. 86 % pacientů dříve léčených DMARD. Ve studii 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF- α . Ve studii 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 studie léčba antagonistou 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 6 níže.

Tabulka 6 Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studii psoriatické artritidy 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</i> <i>≥ 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</i> <i>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</i> <i>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 plochou kůže postižené psoriázou ≥ 3 % BSA ve výchozím stavu

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

Procento pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu modifikované odpovědi podle kritérií odpovědi PsA (PsARC; *PsA response criteria*), bylo u skupin s ustekinumabem také významně vyšší v porovnání s

placebem. Odpovědi PsARC byly udrženy až do 52. a 100. týdne. Ve skupině pacientů s dominující symptomatologií spondylitidy s periferní artritidou a léčených ustekinumabem došlo ve 24. týdnu ke zlepšení skóre Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) o 50 % a 70 % v porovnání s placebem.

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

U pacientů s entezitidou a daktylitidou ve výchozím stavu bylo ve studii PsA1 pozorováno významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Ve studii PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a numerické zlepšení (statisticky nevýznamné) skóre daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem 90 mg ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

RTG odpověď

Strukturální poškození jak rukou tak nohou bylo vyjádřeno jako změna celkového skóre podle Van der Heijde - Sharp (vdH - S skóre) upraveného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních kloubů rukou, ve srovnání s výchozím stavem. Byla provedena pre-specifikovaná integrovaná analýza kombinující data od 927 pacientů v obou studiích PsA 1 a 2. Ustekinumab prokázal statisticky významné snížení rychlosti progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem, měřeno pomocí změny od výchozího stavu do 24. týdne v celkovém 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 skupiny ustekinumabu 45 mg ($p < 0,05$) resp. 90 mg ($p < 0,001$)). Tento efekt byl dán studií PsA 1. Účinek byl považován za prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. týdne (integrovaná analýza) a 100. týdne (studie PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

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

Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení skóre funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) ve skupinách s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body FACIT -F) bylo také významně vyšší ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

Pediatrická populace

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

Plaková psoriáza u pediatrické populace

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

Dospívající pacienti (12 až 17 let)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve fázi 3 multicentrické randomizované dvojité

zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (CADMUS) u 110 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou. Pacienti byli randomizováni a dostávali buď placebo (n = 37) nebo doporučenou dávku ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 36) nebo polovinu z doporučené dávky ustekinumabu (n = 37) ve formě podkožní injekce v týdnu 0 a 4 s následnou dávkou každých 12 týdnů (q12w). Ve 12. týdnu byli pacienti převedeni z placeba na ustekinumab.

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli PGA čisté (0) nebo minimální (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90 změnu oproti výchozí hodnotě v Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), změnu oproti výchozí hodnotě v celkovém měřítku skóre v PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) ve 12. týdnu. Subjekty léčené ustekinumabem dosáhly ve 12. týdnu signifikantní zlepšení psoriázy a kvality života související se zdravím ve srovnání s placebem (tabulka 7).

Účinnost hodnoceného přípravku byla sledována po prvním podání u všech pacientů po dobu 52 týdnů. Podíl pacientů se skóre PGA čistým (0) nebo minimálním (1) a podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75 ukázal rozdíl mezi skupinou léčenou ustekinumabem a placebem při první návštěvě ve 4. týdnu s dosažením maxima ve 12. týdnu (tabulka 6). Zlepšení PGA, PASI, CDLQI a PedsQL bylo udrženo do 52. týdne (tabulka 7).

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

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 8).

Všichni pacienti byli sledováni z hlediska účinnosti po dobu až 52 týdnů po prvním podání hodnoceného léčiva. Podíl pacientů, kteří měli ve 12. týdnu skóre PGA čisté (0) nebo minimální (1), byl 77,3 %. Účinnost (definovaná jako PGA 0 nebo 1) byla pozorována již při první návštěvě po zařazení ve 4. týdnu, přičemž podíl subjektů, které dosáhly skóre PGA 0 nebo 1, se do 16. týdne zvýšil a poté zůstal do 52. týdne relativně stabilní. Zlepšení PGA, PASI a CDLQI byla do 52. týdne uchována (tabulka 8).

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

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

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

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou 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 zahrnují 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jednorázovým intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Qoyvolma 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

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

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

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 9). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 9: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI 2

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

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

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

* Selhání antagonistů TNF- α

** Selhání konvenční terapie

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

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

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

	Placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129 [†]
Klinická remise	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpověď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kteří vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kteří dosud nebyli léčeni antagonistou 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 100 bodové klinické odpovědi na ustekinumab

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálně významný (p < 0,05)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu na podávání každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o ≥ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů bylo za 16 týdnů po úpravě dávkování dosaženo klinické remise u 41,4 % pacientů.

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 odpověděli na indukci ustekinumabem a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 pacientů 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 dosáhlo 70,6 % pacientů klinické odpovědi a 39,2 % pacientů dosáhlo klinické remise za 16 týdnů po podání první subkutánní dávky ustekinumabu.

Pacienti, kteří ve studii IM-UNITI dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne jak u pacientů, u kterých selhaly terapie antagonistou TNF, tak u pacientů, u kterých selhaly konvenční terapie.

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími píštělemi při vstupu do studie (8,8 %; $n = 26$), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů odpovědi píštěle (definována jako ≥ 50 % snížení počtu odtékajících píštělí oproti výchozím hodnotám 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 mentální složky souhrnného skóre SF-36 (Mental Component Summary Score) v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a fyzické složky souhrnného skóre SF-36 (Physical Component Summary Score) ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem. Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Ulcerózní kolitida

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

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

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

Současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů a aminosalicylátů byly povoleny, přičemž 90 % pacientů nadále dostávalo nejméně jednu z těchto medikací. U zařazených pacientů musela selhat konvenční léčba (kortikosteroidy nebo imunomodulátory) nebo nejméně jedna biologická léčba (antagonista TNF α a/nebo vedolizumab). U 49 % pacientů selhala konvenční léčba,

nikoli však biologická léčba (z nich 94 % dosud nebylo léčeno biologickou léčbou). U 51 % pacientů biologická léčba selhala nebo nebyla snášena. U přibližně 50 % pacientů selhala nejméně 1 předchozí léčba založená na antagonistech TNF α (48 % z nich byli primární nonrespondéři) a u 17 % selhala nejméně 1 léčba založená na antagonistech TNF α a vedolizumabu.

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 11). Již ve 2. týdnu, při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě, vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem neměl žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

Účinnost byla ohledně zvolených cílovým parametrem hodnocení vyšší ve skupině s odstupňovanými dávkami (6 mg/kg) v porovnání se skupinou s dávkou 130 mg, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 11: Souhrn klíčových výsledků účinnosti ve studii UNIFI-I (8. týden)

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

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

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

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

¥ Antagonista TNF α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b Nominálně významné ($p < 0,001$)

^c Nominálně významné ($p < 0,05$)

Studie UNIFI-M hodnotila 523 pacientů, kteří ve studii UNIFI-I dosáhli klinické odpovědi po jednorázovém intravenózním podání ustekinumabu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým se po dobu 44 týdnů podával subkutánní udržovací režim buď s dávkou 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, nebo s dávkou 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebo (ohledně doporučeného

udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Qoyvolma injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo souhrnu údajů o přípravku Qoyvolma injekční roztok v předplněném peru).

Ve 44. týdnu byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 12).

Tabulka 12: Souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

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

* Po odpovědi na i.v. ustekinumab

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

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

‡ Antagonista TNF-α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Nominálně významné (p < 0,001)

^d Nominálně významné (p < 0,05)

^e Statisticky nevýznamné

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

Respondéři na indukci ustekinumabem v 16. týdnu

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

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

Prodloužení studie

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

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

V tomto prodloužení studie po dobu až 4 roků léčby u pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopická normalizace

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

Histologické a histoendoskopické slizniční hojení

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

Kombinovaný cílový parametr hodnocení spočívající v histoendoskopickém slizničním hojení definované jako subjekty jak s hojením sliznic, tak s histologickým hojením byl ve studii UNIFI-I hodnoceno v 8. týdnu a ve studii UNIFI-M ve 44. týdnu. Pacienti léčení ustekinumabem v doporučené dávce vykazovali významná zlepšení v cílovém parametru histoendoskopického slizničního hojení v 8. týdnu ve skupině léčené ustekinumabem (18 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (9 %). Ve 44. týdnu bylo udržení tohoto účinku pozorováno u významně většího počtu pacientů

s histoendoskopickým slizničním hojením ve skupině léčené ustekinumabem každých 12 týdnů (39 %) a každých 8 týdnů (46 %) v porovnání s placebem (24 %).

Kvalita života související se zdravím

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

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

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

Hospitalizace a chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou (UC)

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

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

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance a sníženou účinností ustekinumabu, s výjimkou pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, u kterých nebyla pozorována snížená účinnost. Není žádná zjevná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a výskytem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

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

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 13 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 13: 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 pocitem 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, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou přibližně 3 týdny. Napříč všemi studiemi psoriázy a psoriatické artritidy se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů. V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem 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 stoupla systémová expozice ustekinumabu ($C_{\max}$ a AUC) přibližně proporcionálně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg nebo po jednorázovém subkutánním podání dávek v rozmezí přibližně od 24 mg do 240 mg.

Jednorázová dávka versus opakované dávky

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

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Rovnovážných koncentrací ustekinumabu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián minimálních koncentrací v rovnovážném stavu při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml. U pacientů s ulcerózní kolitidou se medián minimálních koncentrací v rovnovážném stavu při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 2,69 µg/ml do 3,09 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,92 µg/ml do

1,19 µg/ml. Rovnovážné minimální hladiny ustekinumabu dosahované při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s rovnovážnými minimálními koncentracemi po podávání dávky 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

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

Úprava frekvence dávkování

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou měly na základě pozorovaných údajů a analýz populační farmakokinetiky randomizované subjekty, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých nedošlo ke ztrátě odpovědi. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti. U ulcerózní kolitidy simulace založené na modelu populační farmakokinetiky ukázaly, že úprava dávkování z 90 mg každých 12 týdnů na každých 8 týdnů by měla vést ke trojnásobnému zvýšení rovnovážných minimálních koncentrací ustekinumabu. Navíc byl na základě údajů z klinických hodnocení u pacientů s ulcerózní kolitidou prokázán pozitivní vztah expozice-odpovědi mezi minimálními koncentracemi a klinickou remisí a hojením sliznic.

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 asijského a neasijského původu s psoriázou a ulcerózní kolitidou.

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek proti ustekinumabu, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariáta ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí neadekvátní odpovědi na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) 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.

Biologická dostupnost ustekinumabu po podání injekční stříkačkou a předplněným perem byla srovnatelná.

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 enzymů cytochromu P450

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromu 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 získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (např. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na makacích jávských nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců, ani novorozenecké defekty nebo vývojová toxicita. Při použití analogické protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Qooyvolma 45 mg injekční roztok

2 roky

Jednotlivé injekční lahvičky mohou být uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 15 dnů v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Do určeného místa na krabici zaznamenejte datum prvního vyjmutí injekční lahvičky z chladničky a datum likvidace. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabici. Jakmile byla injekční lahvička uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nesmí se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud ji nepoužijete do 15 dnů při uchovávání při pokojové teplotě nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4 roky

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4 roky

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dnů v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky do místa určeného na krabici. Kdykoli před skončením tohoto 31denního období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek jednou vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 31 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Uchovávejte injekční lahvičku nebo předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky uchovávány při pokojové teplotě do 25 °C a injekční lahvičky uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Qoyvolma 45 mg injekční roztok

0,5 ml roztoku ve 3ml injekční lahvičce ze skla třídy I uzavřené potahovanou zátkou z butylové pryže.

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce ze skla třídy I s nasazenou hypodermickou jehlou z nerezové oceli a s ohebným chráničem jehly vyrobeným ze styren-butadienové pryže. Injekční stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, který jehlu po podání dávky automaticky zakryje.

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce ze skla třídy I s nasazenou hypodermickou jehlou z nerezové oceli a s ohebným chráničem jehly vyrobeným ze styren-butadienové pryže. Injekční stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem jehly, který jehlu po podání dávky automaticky zakryje.

Přípravek Qoyvolma je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku nebo 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 Qoyvolma 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 světle žlutý a může obsahovat několik malých, průhledných nebo bílých proteinových částic. Tento vzhled není u bílkovinných roztoků neobvyklý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice. Před podáním má přípravek Qoyvolma dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

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

Při používání jednorázové injekční lahvičky se doporučuje injekční stříkačka o objemu 1 ml s jehlou 27 G dlouhou ½ palce (13 mm).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Qoyvolma 45 mg injekční roztok

EU/1/25/1925/004

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/25/1925/001

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/25/1925/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 02. června 2025

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

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněném peru

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.

Ustekinumab je plně humánní IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA v buněčné linii ovariálních buněk křečika čínského (CHO).

Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok

Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý a jeho pH je $5,7 \pm 0,2$. Osmolalita roztoku je 275 - 355 mmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

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

Psoriatická artritida (PsA)

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

Crohnova choroba

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

Ulcerózní kolitida

Přípravek Qoyvolma je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých buď odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu nebyla dostatečná, nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo pacienti tyto léčby netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Plaková psoriáza

Doporučené dávkování přípravku Qoyvolma 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 do 28 týdnů léčby neobjeví žádná odpověď, je nutno zvážit ukončení léčby.

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg

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

Psoriatická artritida (PsA)

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

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

Starší pacienti (věk $\geq$ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu u dětí ve věku do 6 let s psoriázou nebo u dětí mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebyla stanovena. Předplněné pero nebylo u pediatrické populace studováno a pro použití u pediatrických pacientů se nedoporučuje. Ohledně dávkování a způsobu podání u pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších s psoriázou viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro

předplněnou injekční stříkačku.

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

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

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

Pacienti, kteří za 8 týdnů po první subkutánní dávce nevykazují dostatečnou terapeutickou odpověď, mohou dostat druhou subkutánní dávku již po 8 týdnech (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých dojde ke ztrátě odpovědi při 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 za 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo za 16 týdnů po přechodu na udržovací dávku každých 8 týdnů, je třeba zvážit ukončení léčby.

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

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

Starší osoby (věk ≥ 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 doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebo ulcerózní kolitidy u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Předplněné pero nebylo u pediatrické populace hodnoceno a jeho použití u pediatrických pacientů se nedoporučuje. Ohledně dávkování a způsobu podání u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku ve formě koncentráту pro infuzní roztok a předplněné injekční stříkačky.

Způsob podání

Qoyvolma 45mg a 90mg předplněná pera jsou určena pouze k subkutánní injekci. Je-li to možné, jako místa vpichu injekce nemají být používány oblasti kůže postižené psoriázou.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Infekce

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

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

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

Před zahájením léčby přípravkem Qoyvolma musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Přípravek Qoyvolma nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Qoyvolma. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Qoyvolma nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek Qoyvolma 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 nebo příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek Qoyvolma 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 léčení jinými biologickými přípravky.

Nebyla provedena žádná klinická 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 objevila malignita. Proto, pokud se u těchto pacientů uvažuje o použití Qoyvolma, je nezbytná zvýšená opatrnost.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, 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 hypersenzitivní reakce, v některých případech za 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 Qoyvolma musí být přerušena (viz bod 4.8).

Respirační reakce

Během poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolitidy, 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, 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 Qoyvolma je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Qoyvolma. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyla provedena specifická klinická 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 Qoyvolma vysazena na dobu nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

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

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

Dlouhodobá léčba ustekinumabem nepotlačuje humorální imunitní odpověď 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 neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku Qoyvolma nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

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

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všimnout příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem Qoyvolma 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 (věk ≥ 65 let)

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

Polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) nebo 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Qoyvolma.

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

V populačních farmakokinetických analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno těmito souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. Farmakokinetika ustekinumabu nebyla ovlivněna současným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů u pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní

kolitidou, nebo předchozí expozicí antagonistům TNF- α u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou, nebo předchozí expozicí biologickým léčivým přípravkům (např. antagonisté TNF- α a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou .

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 imunosupresivou včetně biologických léčiv nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby používat 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 Qoyvolma 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 novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu, se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 klinických 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). Celkem 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 1 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých, stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: nazální 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, induraci, 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 byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, kteří dostávali placebo, podobný. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byl ve sledovaném období výskyt infekce 1,36/pacientorok u pacientů léčených ustekinumabem a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 227 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Výskyt infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,85/pacientorok ve sledovaném období, výskyt závažných infekcí byl u pacientů léčených ustekinumabem 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient na 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient na 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti na 929

pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 u placebem léčených pacientů (2 pacienti na 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 205 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů na 15 205 pacientoroků ve sledovaném období (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 míra incidence = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], upravený dle věku, pohlaví a rasy). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Incidence nemelanomových kožních malignit byla 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků ve sledovaném období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se spinocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Qoyvolma 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 specificky váže na sdílenou proteinovou podjednotku p40 lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že brání podjednotce p40 v navázání na protein receptoru IL-12Rβ1, exprimovaného na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na buněčné povrchové receptory IL-12Rβ1. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány

aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a řídí diferenciaci a aktivaci CD4⁺ T buněk směrem k fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje dráhu T helperu 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 je spojena s imunitně zprostředkovanými onemocněními, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

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

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

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

Imunizace

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

Klinická účinnost

Plaková psoriáza (dospělí)

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

Ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. Celkem 53 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, nebo ji nesnášelo, nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdně 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdně 0 a 4, a poté ve zkříženém uspořádání dostali v týdně 12 a 16 ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg), který pak dostávali každých 12 týdnů. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu PASI 75 (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, tj. zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každých 12 týdnů ustekinumab nebo placebo (tj. léčba byla vysazena). U pacientů, kteří byli při opětovné randomizaci v týdně 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 skóre PASI docíleného ve 40. týdně. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

Ve studii psoriázy 2 (PHOENIX 2) bylo hodnoceno 1 230 pacientů. Celkem 61 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, nebo ji nesnášelo, nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdně 0 a 4, a

dále dostali další dávku v týdnu 16. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4, a poté ve zkříženém uspořádání dostali v týdnu 12 a 16 ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg). Po prvním podání studované léčby byli všichni pacienti sledováni po dobu až 52 týdnů.

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

Ve studii psoriázy 1 a 2 byly výchozí charakteristiky onemocnění konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18, mediánem výchozí Body Surface Area (BSA) ≥ 20 a mediánem DLQI (Dermatology Life Quality Index) mezi 10 až 12. Přibližně jedna třetina subjektů (studie psoriázy 1) a jedna čtvrtina subjektů (studie psoriázy 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejná závažnost obtíží byla také pozorována ve studii psoriázy 3.

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byl podíl pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli odpovědi PASI 75 ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 2 a 3).

Tabulka 2 Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) a studii psoriázy 2 (PHOENIX 2)

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

Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	120	112	121	110	119
Odpověď PASI 75, n (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

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

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

Tabulka 3 Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy 3 (ACCEPT) v Týdnu 12

	Studie psoriázy 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.

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

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

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

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)

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

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). U pacientů v těchto studiích byla zjištěna PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez přítomnosti 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 klinických hodnoceních mělo na počátku enteziitidu, resp. daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali podkožně dávku 45 mg nebo 90 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4, nebo do skupiny s placebem podaným podkožně 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).

Ve studii PsA 1 (PSUMMIT I) a studii PsA 2 (PSUMMIT II) bylo 80 %, resp. 86 % pacientů dříve léčených DMARD. Ve studii 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF- α . Ve studii 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 studie léčba antagonistou 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 4 níže.

Tabulka 4 Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studii psoriatické artritidy 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 s ≥ 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 plochou kůže postižené psoriázou ≥ 3 % BSA ve výchozím stavu

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

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

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

U pacientů s entezitidou a daktylitidou ve výchozím stavu bylo ve studii PsA1 pozorováno významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Ve studii PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a numerické zlepšení (statisticky nevýznamné) skóre daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem 90 mg ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

RTG odpověď

Strukturální poškození jak rukou, tak nohou bylo vyjádřeno jako změna celkového skóre podle Van der Heijde - Sharp (vdH - S skóre) upraveného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních kloubů rukou, ve srovnání s výchozím stavem. Byla provedena pre-specifikovaná integrovaná analýza kombinující data od 927 pacientů v obou studiích PsA 1 a 2. Ustekinumab prokázal statisticky významné snížení rychlosti progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem, měřeno pomocí změny od výchozího stavu do 24. týdne v celkovém modifikovaném skóre vdH - S (průměr ± SD skóre byl 0,97 ± 3,85 ve skupině s placebem ve srovnání s 0,40 ± 2,11 a 0,39 ± 2,40 u skupiny ustekinumabu 45 mg (p < 0,05) resp. 90 mg (p < 0,001)). Tento efekt byl dán studií PsA 1. Účinek byl považován za prokázáný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. týdne (integrovaná analýza) a 100. týdne (studie PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

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

Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení skóre funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) ve skupinách s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body FACIT -F), byl také významně vyšší ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou. U pediatrické populace s psoriázou nebylo předplněné pero studováno a nedoporučuje se pro používání u pediatrických pacientů.

Crohnova choroba

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

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) pacientů. Primárním cílovým parametrem 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 nulovém týdnu jednorázovým intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Qoyvolma 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba antagonistou TNF- α nebo ji nesnášeli. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí léčba antagonistou TNF- α a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí terapie antagonistou TNF- α . V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární non-respondéři), 69,4 % pacientů odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární non-respondéři) a 36,4 % pacientů terapii antagonistou TNF- α netolerovalo.

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

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 5). 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 5: 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 antagonistů TNF- α

** Selhání konvenční terapie

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupinách léčených ustekinumabem (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávky)

	Placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129 [†]
Klinická remise	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpověď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kteří vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kteří dosud nebyli léčeni antagonistou 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 setrvávali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab

‡ Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba antagonistou TNF- α

§ Pacienti, kteří byli vůči antagonistům TNF- α refrakterní/intolerantní

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu na podávání každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby (CAI) ≥ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o ≥ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů bylo za 16 týdnů po úpravě dávkování dosaženo klinické remise u 41,4 % pacientů.

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 odpověděli na indukci ustekinumabem a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 pacientů 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 dosáhlo 70,6 % pacientů klinické odpovědi a 39,2 % pacientů dosáhlo klinické remise za 16 týdnů po podání první subkutánní dávky ustekinumabu.

Pacienti, kteří ve studii IM-UNITI dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne jak u pacientů, u kterých selhaly terapie antagonistou TNF, tak u pacientů, u kterých selhaly konvenční terapie.

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími píštělemi při vstupu do studie (8,8 %; $n = 26$) dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů odpovědi píštěle (definována jako $\geq 50\%$ snížení počtu odtékajících píštělí oproti výchozím hodnotám 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 mentální složky souhrnného skóre SF-36 (Mental Component Summary Score) v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a fyzické složky souhrnného skóre SF-36 (Physical Component Summary Score) ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem. Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Ulcerózní kolitida

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

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

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

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

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 7). Již ve 2. týdnu při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem neměl žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

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

Tabulka 7: Souhrn klíčových výsledků účinnosti ve studii UNIFI-I (8. týden)

	Placebo n = 319	Doporučená dávka ustekinumabu[†] n = 322
Klinická remise*	5 %	16 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [‡]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinická odpověď [§]	31 %	62 % ^a

U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [‡]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Slizniční hojení [†]	14 %	27 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatická remise [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [‡]	8 %	21 % ^b

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

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

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

[‡] Antagonista TNF-α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

^a p < 0,001

^b Nominálně významné (p < 0,001)

^c Nominálně významné (p < 0,05)

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

Ve 44. týdnu byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

	Placebo* n = 175	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 176	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 172
Klinická remise**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [‡]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Udržení klinické odpovědi do 44. týdne [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [‡]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d

U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Slizniční hojení [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Udržení klinické remise do 44. týdne [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Klinická remise bez kortikosteroidu [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Dlouhotrvající remise [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatická remise [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Po odpovědi na i.v. ustekinumab.

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

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

¥ Antagonista TNF-α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Nominálně významné (p < 0,001)

^d Nominálně významné (p < 0,05)

^e Statisticky nevýznamné

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

Respondéři na indukci ustekinumabem v 16. týdnu

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

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

Prodloužení studie

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

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

V tomto prodloužení studie po dobu až 4 roků léčby u pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopická normalizace

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

Histologické a histoendoskopické slizniční hojení

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

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

Kvalita života související se zdravím

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

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

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

Hospitalizace a chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou (UC)

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

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

chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou ve skupině léčené ustekinumabem numericky nižší počet subjektů (0,6 %, 2/348) v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (1,7 %, 3/175).

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance a sníženou účinností ustekinumabu, s výjimkou pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, u kterých nebyla pozorována snížená účinnost. Není žádná zjevná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a výskytem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. U pediatrické populace nebylo předplněné pero studováno a nedoporučuje se pro používání u pediatrických pacientů.

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 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 poločas ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s psoriázou, s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou přibližně 3 týdny. Napříč všemi studiemi psoriázy a psoriatické artritidy se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů. V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem 15,7 l. CL/F ustekinumabu nebyla ovlivněna pohlavím. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že u pacientů s pozitivním testem na přítomnost protilátek proti ustekinumabu byla tendence k vyšší clearance ustekinumabu.

Linearita dávek

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

Jednorázová dávka versus opakované dávky

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

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Rovnovážných koncentrací ustekinumabu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián minimálních koncentrací v rovnovážném stavu při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml. U pacientů s ulcerózní kolitidou se medián minimálních koncentrací v rovnovážném stavu při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 2,69 µg/ml do 3,09 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,92 µg/ml do 1,19 µg/ml. Rovnovážné minimální hladiny ustekinumabu dosahované při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s rovnovážnými minimálními koncentracemi po podávání dávky 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

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

Úprava frekvence dávkování

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou měly na základě pozorovaných údajů a analýz populační farmakokinetiky randomizované subjekty, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých nedošlo ke ztrátě odpovědi. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti. U ulcerózní kolitidy simulace založené na modelu populační farmakokinetiky ukázaly, že úprava dávkování z 90 mg každých 12 týdnů na každých 8 týdnů by měla vést ke trojnásobnému zvýšení rovnovážných minimálních koncentrací ustekinumabu. Navíc byl na základě údajů z klinických hodnocení u pacientů s ulcerózní kolitidou prokázán pozitivní vztah expozice-odpovědi mezi minimálními koncentracemi a klinickou remisí a hojením sliznic.

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 asijského a neasijského původu s psoriázou a ulcerózní kolitidou.

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek proti ustekinumabu, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariáta ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí neadekvátní odpověď na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) 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.

Biologická dostupnost ustekinumabu po podání injekční stříkačkou nebo předplněným perem byla srovnatelná.

U pediatrické populace s psoriázou nebylo předplněné pero studováno a nedoporučuje se pro používání u pediatrických pacientů.

Regulace enzymů cytochromu P450

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromu 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 získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (např. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na makacích jávských nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců, ani novorozenecké defekty nebo vývojová toxicita. Při použití analogické protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

Ve studiích na zvířatech byly hladiny dávek přibližně až 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 podjednotkou p40 cytokinů IL-12/23 u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněném peru

4 roky

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněném peru

4 roky

Jednotlivá předplněná pera mohou být uchovávána při pokojové teplotě do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dnů v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněné pero poprvé vyjmuté z chladničky, do místa určeného na krabici. Kdykoli před skončením tohoto 31denního období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek jednou vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti. Předplněné pero zlikvidujte, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 31 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Uchovávejte předplněné pero v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera uchovávána při pokojové teplotě do 25 °C (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněném peru

Roztok o objemu 0,5 ml v injekční stříkačce ze skla třídy I o objemu 1 ml se vsazenou hypodermickou jehlou z nerezové oceli, sestavené do předplněného pera.

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněném peru

Roztok o objemu 1 ml v injekční stříkačce ze skla třídy I o objemu 1 ml se vsazenou hypodermickou jehlou z nerezové oceli, sestavené do předplněného pera.

Přípravek Qoyvolma je k dispozici v balení obsahujícím 1 předplněné pero.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztokem v předplněném peru přípravku Qoyvolma 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 světle žlutý a může obsahovat několik malých, průhledných nebo bílých proteinových částic. Tento vzhled není u bílkovinných roztoků neobvyklý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice. Před podáním má přípravek Qoyvolma dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Qoyvolma neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý zbylý

roztok v předplněném peru. Přípravek Qoyvolma je dodáván jako sterilní jednorázové předplněné pero. Předplněné pero nesmí být nikdy použito opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/25/1925/005

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/25/1925/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 02. června 2025

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/VÝROBCI 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

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francie

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Německo

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Španělsko

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (130 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Qoyvolma 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
Napište datum vyjmutí z chladničky: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 31 dnů, avšak nepřesahující původní datum použitelnosti.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1925/003

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**

Qoyvolma 130 mg Sterilní koncentrát
ustekinumab

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání po naředění
Netřepejte.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

130 mg/26 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Qoyvolma 45 mg injekční roztok
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní podání

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

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno období v délce až 15 dnů, avšak nepřesahující původní datum použitelnosti.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/25/1925/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Qoyvolma 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 INJEKČNÍ LAHVIČKY (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Qoyvolma 45 mg injekční roztok
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

45 mg/0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

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

Napište datum vyjmutí z chladničky: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 31 dnů, avšak nepřesahující původní datum použitelnosti.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/25/1925/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Qoyvolma 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**TEXT NA ŠTÍTKU PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Qoyvolma 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

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

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

Napište datum vyjmutí z chladničky: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 31 dnů, avšak nepřesahující původní datum použitelnosti.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1925/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Qoyvolma 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

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

Qoyvolma 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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNÉ PERO (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněném peru
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru
45 mg/0,5 ml
1 předplněné pero

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

Napište datum vyjmutí z chladničky: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 31 dnů, avšak nepřesahující původní datum použitelnosti.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/25/1925/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Qoyvolma 45 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 PŘEDPLNĚNÉHO PERA (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Qoyvolma 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 PŘEDPLNĚNÉ PERO (90 mg)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněném peru
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru
90 mg/1 ml
1 předplněné pero

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

Napište datum vyjmutí z chladničky: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce až 31 dnů, avšak nepřesahující původní datum použitelnosti.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1925/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Qoyvolma 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

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

Qoyvolma 90 mg injekce
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

90 mg/1 ml

6. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

1. Co je přípravek Qoyvolma a k čemu se používá

Co je přípravek Qoyvolma

Přípravek Qoyvolma 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.

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

K čemu se přípravek Qoyvolma používá

Přípravek Qoyvolma se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

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

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Qoyvolma

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

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

Upozornění a opatření

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

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Qoyvolma 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 jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru** - imunosupresiva jako je přípravek Qoyvolma 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 podáváný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste nedávno měl(a) infekci nebo pokud máte jakékoli abnormální otevřené rány na kůži (píštěle).**
- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže) v místech s psoriázou nebo na normální kůži**
- **Pokud dostáváte jinou léčbu psoriázy (lupénka) anebo psoriatické artritidy (chronický zánět kůže a kloubů)** - pokud užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby s ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte anebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda ustekinumab může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je Vám více než 65 let** – můžete být více náchylní k infekcím.

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

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 cévní mozková příhoda (mozková mrtvice)

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (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 Qoyvolma se nedoporučuje používat u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebo u dětí s ulcerózní kolitidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Qoyvolma

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 Qoyvolma byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Qoyvolma podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Qoyvolma lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět, a během léčby přípravkem Qoyvolma a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě 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 Qoyvolma dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Qoyvolma - nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Qoyvolma obsahuje sodík

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

Qoyvolma obsahuje polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 10,37 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,40 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak bude přípravek Qoyvolma podáván

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

Přípravek Qoyvolma 130 mg koncentrát pro infuzní roztok Vám bude podávat lékař, a to prostřednictvím kapačky 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 Qoyvolma se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Qoyvolma 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 Vaší tělesné hmotnosti.

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

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

Jak se přípravek Qoyvolma podává

- První dávku přípravku Qoyvolma k léčbě Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze).

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Qoyvolma

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Qoyvolma

Není nebezpečné přestat přípravek Qoyvolma 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

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

- Závažné alergické reakce (anafylaxe) jsou u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Znamky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo krku.
- Časté známky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

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

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal plic. Pokud se u Vás 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 přípravek Qoyvolma nebudete používat.

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

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

Přípravek Qoyvolma 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 Qoyvolma musíte dávat pozor na známky infekce. Ty zahrnují:

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

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek infekce. Může jít 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 nebudete používat přípravek Qoyvolma, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní

stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli 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, zhmoždění, 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 nově malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

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

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

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

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

- Přípravek Qoyvolma 130 mg koncentrát pro infuzní roztok se podává v nemocnici nebo na klinice a pacienti jej tedy nemusí uchovávat ani s ním nakládat.
- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé injekční lahvičky přípravku Qoyvolma také uchovávány při pokojové teplotě do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v původní krabici, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je injekční lahvička poprvé vyjmuta z chladničky do místa určeného na krabici. Kdykoli před skončením tohoto 31denního období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek jednou vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do uplynutí původní doby použitelnosti. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 31 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve. Netřepajte injekčními lahvičkami s přípravkem Qoyvolma. 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 přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrzl nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.
- Jestliže je těsnění/uzávěr porušen.

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

6. Obsah balení a další informace

Co Qoyvolma obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát dinatrium-edetátu (E 385), histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80 (E 433), sacharóza a voda pro injekci.

Jak přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Qoyvolma je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francie

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate

Německo

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

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

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost:

Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být pečlivě zaznamenány název a číslo šarže podaného přípravku.

Pokyny k ředění:

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

1. Na základě pacientovy tělesné hmotnosti vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Qoyvolma, který bude potřeba (viz odstavec 3, tabulka 1, tabulka 2). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Qoyvolma 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 Qoyvolma, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 se u něj pozorují viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizí částice.
 5. Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do čtyřiceti osmi hodin od naředění v infuzním vaku.
 6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
 7. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Uchovávání

V případě potřeby lze naředěný infuzní roztok uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C. Infuze musí být dokončena do 48 hodin od naředění v infuzním vaku. Chraňte před mrazem.

Přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Qoyvolma 45 mg injekční roztok

ustekinumab

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

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

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek. Pokud jste rodič nebo pečovatel, který bude podávat dítěti přípravek Qoyvolma, přečtěte si prosím 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 Qoyvolma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Qoyvolma používat
3. Jak se přípravek Qoyvolma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Qoyvolma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Qoyvolma a k čemu se používá

Co je přípravek Qoyvolma

Přípravek Qoyvolma 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.

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

K čemu se přípravek Qoyvolma používá

Přípravek Qoyvolma se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková psoriáza - u dospělých a dětí od 6 let
- psoriatická artritida - u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg
- středně těžká až těžká forma ulcerózní kolitidy – u dospělých

Plaková psoriáza (ložisková lupénka)

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět postihující kůži a nehty. Qoyvolma zmírní zánět a jiné známky tohoto onemocnění.

Přípravek Qoyvolma se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo u kterých tato léčba nebyla

účinná.

Přípravek Qoyvolma se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, které nesnášejí fototerapii nebo jinou systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba nebyla 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Qoyvolma

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

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

Upozornění a opatření

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

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Qoyvolma 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 jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru** - imunosupresiva jako je přípravek Qoyvolma 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 nedávno měl(a) infekci.**

- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže)** v místech s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud dostáváte jinou léčbu psoriázy a/nebo psoriatické artritidy** - pokud užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby s ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte anebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda ustekinumab může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je Vám více než 65 let** – můžete být více náchylní k infekcím.

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

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 je doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (mozková mrtvice)

Ve studiích u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (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 Qoyvolma se nedoporučuje používat u dětí mladších 6 let s psoriázou, u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, ani u dětí mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebo ulcerózní kolitidou, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Qoyvolma

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 Qoyvolma byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Qoyvolma podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Qoyvolma lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět, a během léčby přípravkem Qoyvolma a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho

dítěte nedoporučuji v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Qoyvolma dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Qoyvolma obsahuje polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Qoyvolma používá

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

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

Dospělí ve věku od 18 let

Psoriáza nebo psoriatická artritida

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

Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida

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

Děti a dospívající ve věku od 6 let

Psoriáza

- Lékař vypočítá správnou dávku včetně množství (objemu) přípravku Qoyvolma, aby Vám byla podána správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy Vám bude jednotlivá dávka podávána.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma je 0,75 mg na kg tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma 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 přípravku Qoyvolma přibližně 6 mg/kg podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Qoyvolma injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může dávka 90 mg přípravku Qoyvolma podávat každých 8 týdnů. Lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se přípravek Qoyvolma podává

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

Jestliže máte jakékoli otázky týkající se podání injekce, zeptejte se lékaře.

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

Jestliže jste použil(a) nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Qoyvolma, okamžitě se obraťte na lékaře nebo lékárníka. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Qoyvolma

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Qoyvolma

Není nebezpečné přestat přípravek Qoyvolma 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

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

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

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

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

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

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

Přípravek Qoyvolma 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), plíc a oka.

Během používání přípravku Qoyvolma musíte dávat pozor na 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
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek infekce. Může jít 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 nebudete používat přípravek Qoyvolma, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli 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, zhmoždění, 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 Qoyvolma uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé injekční lahvičky přípravku Qoyvolma uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 15 dnů v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je injekční lahvička poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na krabici. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabici. Jakmile byla injekční lahvička uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nesmí se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 15 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte injekční lahvičkou s přípravkem Qoyvolma. 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 přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrzl nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.
- Jestliže je těsnění/uzávěr porušen.

Přípravek Qoyvolma je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce nebo 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 přípravek Qoyvolma obsahuje

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

Jak přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Qoyvolma je čirý až slabě opalizující (mající perleťový nádech), bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné 3ml injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francie

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Německo

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Tělr.: +36 1 231 0493

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

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

Přípavek již není registrován

Návod k použití

Tento návod k použití obsahuje informace o tom, jak přípravek Qoyvolma aplikovat z injekční lahvičky.

Před použitím přípravku Qoyvolma si přečtěte tento návod k použití. **Nepodávejte injekci sobě ani jiné osobě, dokud vám nebude ukázáno, jak se přípravek Qoyvolma z injekční lahvičky podává.** Lékař vám nebo vašemu pečovateli ukáže, jak správně připravit, odměřit dávku a podat injekci přípravku Qoyvolma, než si ji poprvé aplikujete sami. Tento návod k použití si uschovejte. V případě jakýchkoli dotazů se obraťte na svého lékaře.

Přípravek Qoyvolma se používá u dospělých a dětí ve věku od 6 let.

Injekční lahvička přípravku Qoyvolma je určena pouze k jednorázovému použití. Obsahuje 45 mg přípravku Qoyvolma pro injekci pod kůži (subkutánní injekce).

Důležité informace

- Před použitím přípravku Qoyvolma si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset lék aplikovat.
- Než začnete, zkontrolujte krabičku a ujistěte se, že je na krabičce uvedena správná dávka.
 - Pokud je vaše dávka 45 mg nebo méně, dostanete jednu 45mg injekční lahvičku.
 - Pokud je vaše dávka 90 mg, dostanete dvě 45mg injekční lahvičky a **budete si muset podat dvě injekce, a to ihned po sobě.**
- **U dětí a dospívajících (věk 6 až 17 let)** se doporučuje, aby přípravek Qoyvolma podávala dospělá osoba nebo byl přípravek podáván pod jejím dohledem.
- Děti s pediatrikou psoriázou s tělesnou hmotností nižší než 60 kg potřebují dávku nižší než 45 mg.
- Vždy používejte injekční stříkačku, kterou vám dodal lékárník, abyste si byli jistí, že jste odměřili správné množství přípravku Qoyvolma.
- Zkontrolujte datum použitelnosti na injekční lahvičce a krabičce. Pokud datum použitelnosti již uplynulo, přípravek nepoužívejte. Pokud datum použitelnosti již uplynulo, požádejte o pomoc svého lékaře nebo lékárníka.
- Zkontrolujte, zda v injekční lahvičce nejsou částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Obsah injekční lahvičky má být čistý až mírně opalizující a bezbarvý až světle žlutý s několika bílými částicemi.
- **Nepoužívejte** přípravek Qoyvolma, pokud je zmrzlý, má změněnou barvu, je zakalený nebo obsahuje velké částice. Vezměte si novou injekční lahvičku.
- Abyste se vyhnuli poranění jehlou, jehlu znovu nezakrývejte.
- Použitou injekční stříkačku a jehlu (jehly) po použití ihned zlikvidujte.
- **Nepoužívejte** injekční lahvičku přípravku Qoyvolma víckrát než jednou, i když v injekční lahvičce ještě lék zbývá. Po propíchnutí pryžové zátky může dojít ke kontaminaci přípravku Qoyvolma škodlivými bakteriemi, které mohou při opětovném použití způsobit infekci. Proto po podání injekce veškerý nepoužitý přípravek Qoyvolma zlikvidujte.
- Po použití injekční lahvičky přípravku Qoyvolma bezpečně zlikvidujte.
- Přípravek Qoyvolma je určen pouze k subkutánnímu podání. **Nepodávejte** přípravek Qoyvolma do žíly.
- **Nemíchejte** přípravek Qoyvolma s jinými injekčními roztoky.

Uchovávání přípravku Qoyvolma

- Nepoužitou injekční lahvičku přípravku Qoyvolma uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
 - V případě potřeby lze jednotlivé injekční lahvičky uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po maximálně jedno období v délce až 15 dnů v krabičce, aby byl přípravek

chráněn před světlem. Pokud při uchovávání při pokojové teplotě injekční lahvičku nepoužijete do 15 dnů, zlikvidujte ji.

- Injekční lahvičku přípravku Qoyvolma uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Během uchovávání přípravku Qoyvolma **nevyjímejte** injekční lahvičku z krabice.
- Nikdy injekční lahvičkou přípravku Qoyvolma **netřepejte**.
- Protřepání injekční lahvičky může přípravek Qoyvolma poškodit. Pokud byla lahvička protřepána, **nepoužívejte** ji. Vezměte si novou injekční lahvičku.
- Injekční lahvičku přípravku Qoyvolma **nezahřívejte**.
- Injekční lahvičku přípravku Qoyvolma **chraňte před mrazem**.
- Injekční lahvičku přípravku Qoyvolma **nevystavujte** přímému slunečnímu světlu.
- **Uchovávejte injekční lahvičku přípravku Qoyvolma a všechny léky mimo dohled a dosah dětí. Obsahuje malé části.**

Vysvětlení terminologie (viz obrázek A)



obrázek A

Příprava na injekční aplikaci přípravku Qoyvolma

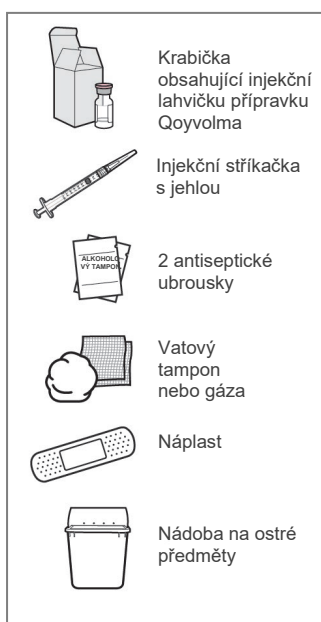
1. Připravte si materiál potřebný pro podání injekce.

- a. Připravte si čistý rovný povrch, například stůl nebo pracovní desku, na dobře osvětleném místě.
- b. Vyjměte z chladničky krabici obsahující injekční lahvičku přípravku Qoyvolma, která je potřebná k podání předepsané dávky.
- c. Ujistěte se, že máte následující materiál (viz **obrázek B**):
 - Krabice obsahující injekční lahvičku přípravku Qoyvolma

Součástí balení nejsou:

- Injekční stříkačka s jehlou
- 2 alkoholové tampony
- Vatový tampon nebo gáza
- Náplast
- Nádobka na ostré předměty

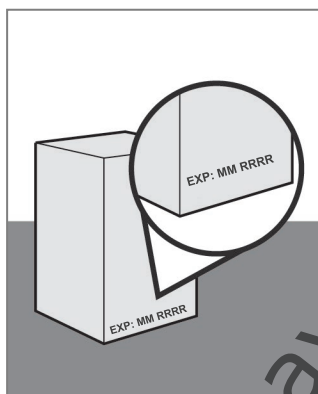
Poznámka: Abyste mohli v lékárně získat injekční stříkačky s jehlami, možná budete potřebovat lékařský předpis od svého lékaře.



obrázek B

2. Zkontrolujte datum použitelnosti na krabičce (viz obrázek C).

- **Nepoužívejte** léčivý přípravek, pokud uplynula doba použitelnosti. Pokud již doba použitelnosti uplynula, vraťte celé balení do lékárny.

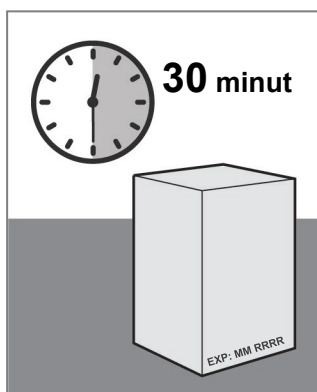


obrázek C

3. Počkejte 30 minut.

- Vyjměte krabičku obsahující injekční lahvičku přípravku Qoyvolma z chladničky.
- Ponechte krabičku při pokojové teplotě 20 °C až 25 °C po dobu 30 minut, aby se zahřála (viz **obrázek D**).
 - **Nezahřívajte** injekční lahvičku pomocí zdrojů tepla, jako jsou horká voda nebo mikrovlnná trouba.

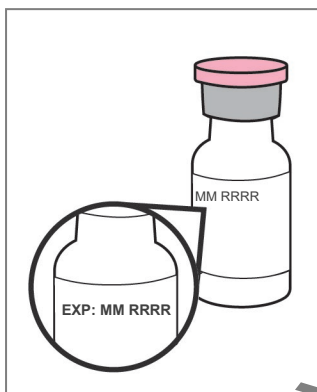
- Pokud injekční lahvička nedosáhne pokojové teploty, mohlo by to způsobit nepříjemný pocit a ztížit podání injekce.



obrázek D

4. Zkontrolujte injekční lahvičku přípravku Qoyvolma.

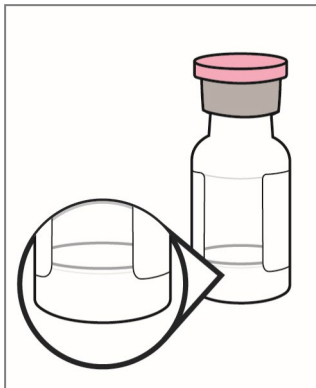
- Podívejte se na injekční lahvičku a ujistěte se, že máte správný lék (přípravek Qoyvolma) a dávku.
- Prohlédněte si injekční lahvičku a ujistěte se, že není prasklá ani poškozená.
 - **Nepoužívejte** přípravek Qoyvolma, pokud došlo k upuštění či poškození injekční lahvičky.
- Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku injekční lahvičky (viz **obrázek E**).
 - **Nepoužívejte** přípravek Qoyvolma, pokud uplynula doba použitelnosti.



obrázek E

5. Zkontrolujte lék.

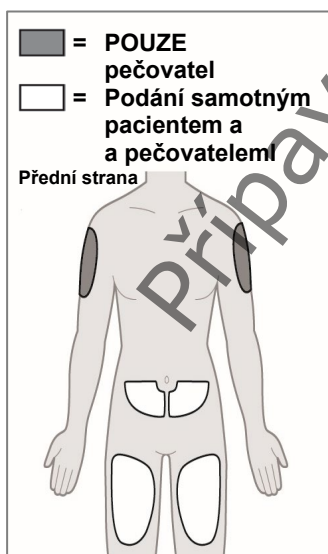
- a. Podívejte se na lék v injekční lahvičce a přesvědčte se, že je tekutina čirá až mírně opalizující a bezbarvá až světle žlutá (viz **obrázek F**).
 - **Nepoužívejte** přípravek Qoyvolma, pokud má roztok změněnou barvu nebo je zakalený, nebo pokud obsahuje viditelné vločky nebo částice.



obrázek F

6. Zvolte vhodné místo vpichu (viz obrázek G).

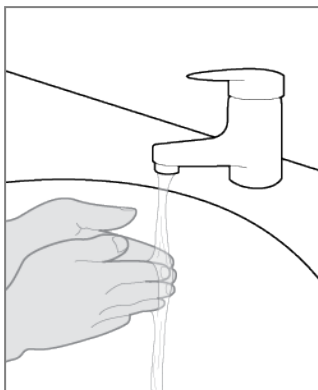
- a. Injekci můžete aplikovat do:
 - horní část stehna.
 - dolní části břicha mimo oblast 5 cm kolem pupku.
 - vnější oblasti horních končetin, pokud jste pečovatel.
 - **Nepodávejte injekci** do mateřských znamének, jizev, zhmožděných míst, ani do míst, kde je kůže citlivá, zarudlá, zatvrdlá, nebo kde je kůže narušená. Pokud je to možné, nepoužívejte místa, která vykazují známky lupénky.
 - Injekci **nepodávejte** přes oblečení.
- b. Pro každou novou injekci zvolte jiné místo vpichu ve vzdálenosti nejméně 2,5 cm od místa použitého pro poslední injekci.



obrázek G

7. Umyjte si ruce.

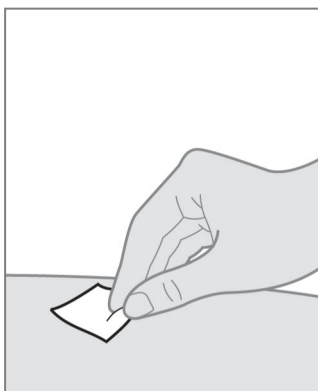
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte (viz **obrázek H**).



obrázek H

8. Očistěte místo vpichu.

- a. Krouživými pohyby očistěte kůži alkoholovým tamponem v místě, kde plánujete injekci aplikovat (viz **obrázek I**).
- Před vpichem nechte pokožku oschnout. Před podáním injekce na místo vpichu **nesahejte** ani na něj **nefoukejte**.



obrázek I

9. Odstraňte ochranný kryt z injekční lahvičky.

- a. Odstraňte ochranný kryt z injekční lahvičky přípravku Qoyvolma (viz **obrázek J**).
- **Neodstraňujte** pryžovou zátku.



obrázek J

10. Očistěte pryžovou zátku.

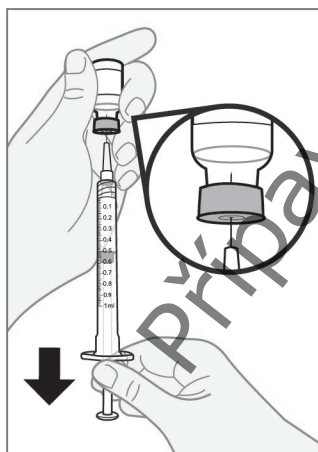
- a. Otrete pryžovou zátku injekční lahvičky alkoholovým tamponem a nechte ji oschnout.
 - Po očištění se pryžové zátky **nedotýkejte**.
- b. Umístěte injekční lahvičku na rovný povrch.

11. Odstraňte z injekční stříkačky kryt jehly.

- a. Držte injekční stříkačku uprostřed jejího těla tak, aby jehla směřovala od vás, a odstraňte kryt jehly rovným tahem z injekční stříkačky.
- b. Kryt jehly ihned vyhod'te do nádoby na ostré předměty (viz **krok 19 Likvidace přípravku Qoyvolma**).
 - Na injekční stříkačku opětovně **nenasazujte kryt jehly**.
 - **Nedotýkejte se** jehly ani nedovolte, aby se jehla čehokoli dotkla. Může to mít za následek poranění jehlou.
 - **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud byla upuštěna bez nasazeného krytu jehly. Pokud se tak stane, zavolejte lékaře, zdravotní sestru nebo zdravotnického pracovníka, který vám poskytne další pokyny.

12. Natáhněte správnou dávku.

- a. Protlačte jehlu pryžovou zátkou injekční lahvičky.
- b. Ponechte jehlu v injekční lahvičce a otočte stříkačku a injekční lahvičku dnem vzhůru (injekční lahvička nahoře).
- c. Injekční stříkačku a injekční lahvičku držte pevně v jedné ruce. Ujistěte se, že je hrot jehly v tekutině.
 - Je důležité, aby byl hrot jehly vždy v tekutině. Tím se zabrání tvorbě vzduchových bublin v injekční stříkačce.
- d. Druhou rukou zatáhněte za píst, abyste naplnili injekční stříkačku množstvím tekutiny předepsaným lékařem (viz **obrázek K**).
 - Naplňte injekční stříkačku tak, aby se černý konec pístu zarovnal se značkou, která odpovídá předepsané dávce.

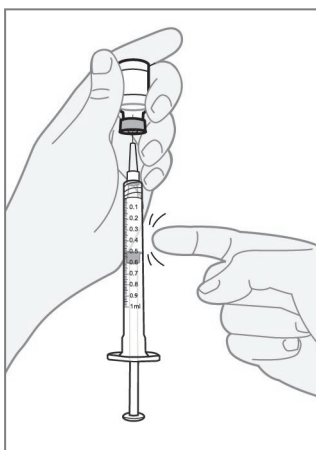


obrázek K

13. Zkontrolujte, zda se netvoří vzduchové bubliny.

- **Nevyjímejte** jehlu z injekční lahvičky.
- a. Podržte injekční stříkačku jehlou nahoru, abyste zjistili, zda se v ní nenachází vzduchové bubliny.
 - b. Pokud se v injekční stříkačce objeví vzduchové bubliny, jemně na ni poklepejte, dokud se vzduchové bubliny nedostanou do horní části injekční stříkačky (viz **obrázek L**).

- c. Tlačte na píst, dokud se neodstraní všechny vzduchové bubliny (ale žádná tekutina).
- **Nepokládejte** injekční stříkačku ani nedovolte, aby se jehla čehokoli dotkla.

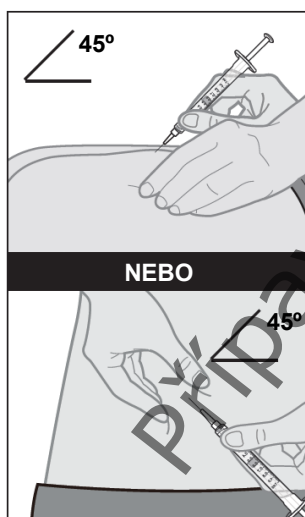


obrázek L

Injekční aplikace přípravku Qoyvolma

14. Zaved'te jehlu do místa vpichu.

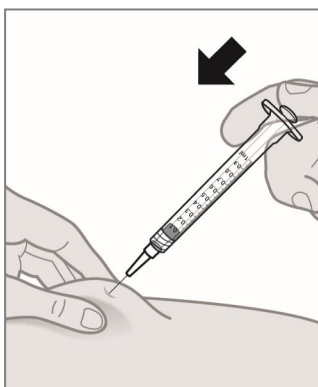
- a. Držte tělo injekční stříkačky v jedné ruce mezi palcem a ukazováčkem (viz **obrázek M**). Druhou rukou jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palcem a ukazováčkem. **Netiskněte** ji silně. *Poznámka:* Stisknutí kůže je důležité, abyste se ujistili, že injekci aplikujete pod kůži (do tukové oblasti), ale ne hlouběji (do svalu).
- b. Rychlým a „šipkovitým pohybem“ zaved'te jehlu úplně do stisknuté kůže pod úhlem 45 stupňů (viz **obrázek M**).
- **V žádném případě netahajte za píst.**



obrázek M

15. Podejte injekci.

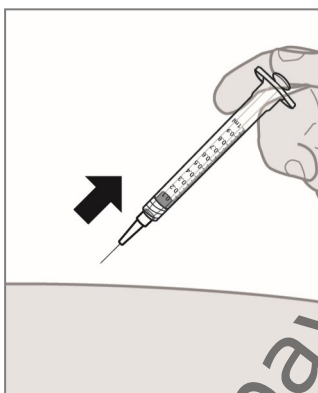
- a. Po zavedení jehly palcem pomalu a rovnoměrně zatlačte píst až na dno těla stříkačky. Kůži stále jemně tiskněte.
 - Ujistěte se, že jste vstříkli veškerý roztok přípravku Qoyvolma (viz **obrázek N**).



obrázek N

16. Vytáhněte injekční stříkačku z místa vpichu.

- a. Po vyprázdnění injekční stříkačky uvolněte stisknutou kůži a pomalu vytáhněte stříkačku z místa vpichu (viz **obrázek O**).
 - Použitou jehlu opětovně **nezakrývejte**. Opětovné zakrývání použité jehly může vést k poranění.
 - Injekční stříkačku **nepoužívejte opakovaně**.
 - Místo vpichu si **netřete**.



obrázek O

Po injekci

17. Ošetřete místo vpichu.

- Po podání injekce na několik sekund jemně přitiskněte alkoholový tampon na místo vpichu. V místě vpichu může být malé množství krve nebo tekutiny. To je normální. Pokud dojde ke krvácení, můžete na místo vpichu přitisknout vatový tampon nebo gázu a podržet je 10 sekund. V případě potřeby můžete místo vpichu překrýt malou náplastí.

18. Pokud vaše dávka vyžaduje 2 injekce, podejte druhou injekci OKAMŽITĚ.

- Pokud je vaše dávka 90 mg, budete mít dvě 45mg injekční lahvičky. Druhou injekci si budete muset aplikovat ihned po první injekci.
- a. Opakujte **kroky 5-17** pro druhou injekci, přičemž použijete novou injekční lahvičku.
- Pro druhou injekci zvolte jiné místo vpichu.

19. Likvidace přípravku Qoyvolma.

- a. Použitou injekční stříkačku ihned po použití odložte do nádoby na ostré předměty (viz **obrázek P**).
- Injekční stříkačku **nevyhazujte** do domácího odpadu. Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít domácí nádobu, která je uzavíratelná a odolná proti propíchnutí.
 - V zájmu bezpečnosti a zdraví vás i ostatních osob nesmí být jehly a použité injekční stříkačky nikdy použity znovu. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
 - **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.



obrázek P

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

1. Co je přípravek Qoyvolma a k čemu se používá

Co je přípravek Qoyvolma

Přípravek Qoyvolma 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.

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

K čemu se přípravek Qoyvolma používá

Přípravek Qoyvolma 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
- středně těžká až těžká forma ulcerózní kolitidy – u dospělých

Plaková psoriáza

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

Přípravek Qoyvolma 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.

Přípravek Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Qoyvolma

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

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

Upozornění a opatření

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

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Qoyvolma 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 jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru** - imunosupresiva jako je přípravek Qoyvolma 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 nedávno měl(a) infekci.**

- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže)** v místech s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud dostáváte jinou léčbu psoriázy anebo psoriatické artritidy** - pokud užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby s ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte anebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda ustekinumab může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je Vám více než 65 let** – můžete být více náchylní k infekcím.

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

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 je doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (mozková mrtvice)

Ve studiích u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (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 Qoyvolma se nedoporučuje používat u dětí mladších 6 let s psoriázou, u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, ani u dětí mladších 18 let s psoriatickou artritidou, nebo ulcerózní kolitidou, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Qoyvolma

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 Qoyvolma byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Qoyvolma podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Qoyvolma lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Qoyvolma a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho

dítěte nedoporučuji v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Qoyvolma dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Qoyvolma obsahuje polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Qoyvolma používá

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

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

Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida

- Během léčby Vám první dávku přípravku Qoyvolma přibližně 6 mg/kg podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací intravenózní dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Qoyvolma injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může dávka 90 mg přípravku Qoyvolma podávat každých 8 týdnů. 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 Qoyvolma, aby Vám byla injikována správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pro děti, které potřebují dostat nižší dávku než celých 45 mg, je k dispozici 45mg injekční lahvička.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma je 0,75 mg na kg tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma 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 přípravku Qoyvolma přibližně 6 mg/kg podá lékař kapátkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Qoyvolma injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může dávka 90 mg přípravku Qoyvolma podávat každých 8 týdnů. Lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se přípravek Qoyvolma podává

- Přípravek Qoyvolma se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Qoyvolma injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se můžete dohodnout, že si přípravek Qoyvolma budete injikovat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Qoyvolma injikovat.
- Další informace o tom, jak injikovat přípravek Qoyvolma, 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 Qoyvolma, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Qoyvolma

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 Qoyvolma

Není nebezpečné přestat přípravek Qoyvolma 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

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

- Závažné alergické reakce (anafylaxe) jsou u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Znamky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo krku.
- Časté známky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

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

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

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

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

Přípravek Qoyvolma 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), plíc a oka.

Během používání přípravku Qoyvolma musíte dávat pozor na 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
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek infekce. Může jít 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 nebudete používat přípravek Qoyvolma, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli 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, zhmoždění, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje (obrna lícního nervu nebo Bellova obrna), které je většinou přechodné.
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

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

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

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

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma také uchovávány při pokojové teplotě do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, do místa určeného na krabičce. Kdykoli před skončením tohoto 31denního období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek jednou vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 31 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřepte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Qoyvolma. 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 přípravek Qoyvolma 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.

Přípravek Qoyvolma je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý 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 přípravek Qoyvolma obsahuje

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

Jak přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Qoyvolma je čirý až slabě opalizující (mající perleťový nádech), bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Roztok může obsahovat několik malých průhledných nebo bílých částic bílkoviny. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné předplněné injekční stříkačce o objemu 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francie

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Německo

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

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

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

Přípavek již není registrován

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám zdravotnický pracovník pomůže s aplikací první injekce. Vy a Váš lékař se však můžete rozhodnout, že si můžete přípravek Qoyvolma aplikovat sám/sama. V takovém případě budete proškolen(a), jak si injekci přípravku Qoyvolma aplikovat. Promluvte si se svým lékařem, máte-li jakékoli dotazy k samostatnému podávání injekce.

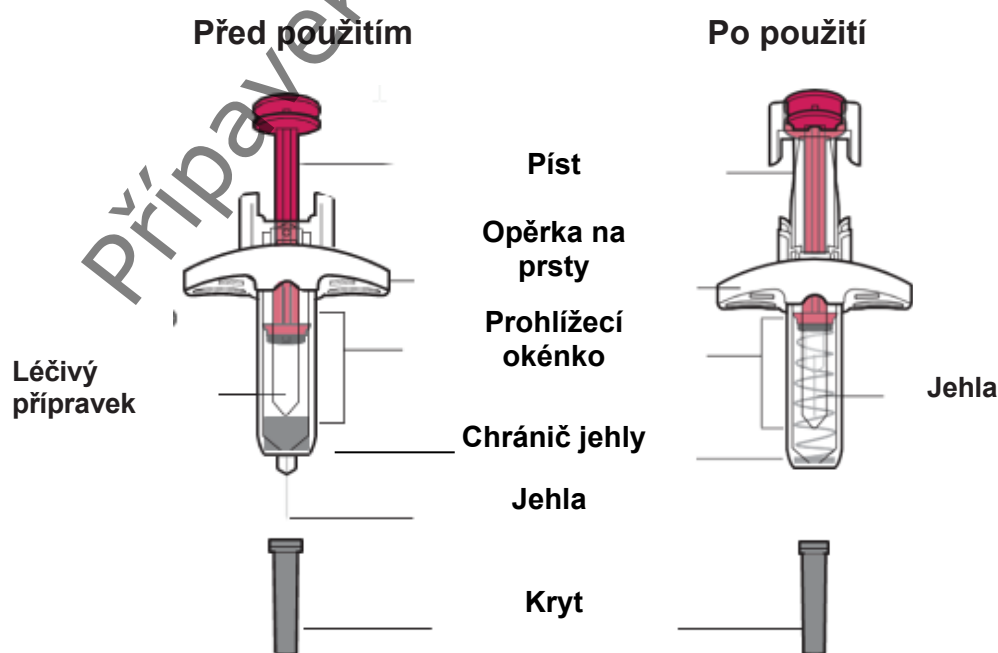
Důležité informace

- **Neotevírejte** zapečetěnou krabičku, dokud nebudete připraven(a) k použití předplněné injekční stříkačky.
- **Sejměte** kryt až těsně předtím, než si injekci podáte.
- Přípravek Qoyvolma **se nesmí mísit** s jinými injekčními roztoky.
- Předplněnou injekční stříkačku není možné znovu použít. Použitou předplněnou injekční stříkačku okamžitě po použití zlikvidujte do nádoby na ostré předměty (viz **Krok 14. Likvidace přípravku Qoyvolma**).

Uchovávání přípravku Qoyvolma

- **Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.** Předplněná injekční stříkačka obsahuje malé součásti.
- Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C. **Chraňte** před mrazem.
- Tento léčivý přípravek uchovávejte zapečetěný uvnitř krabičky, aby byl chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky Qoyvolma také uchovávány při pokojové teplotě až do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Zaznamenejte si datum, kdy jsou předplněné injekční stříkačky poprvé vyjmuty z chladničky, a to do místa určeného na krabičce.
- Kdykoli před skončením období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek **jednou** vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti.
- **Neprotřepávejte** předplněnou injekční stříkačku Qoyvolma. Silným protřepáváním by se mohl léčivý přípravek poškodit.
- **Nepoužívejte** léčivý přípravek, pokud byl silně protřepáván.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud upadla.

Součásti předplněné injekční stříkačky (viz obrázek A)



Obrázek A

Příprava k podání injekce

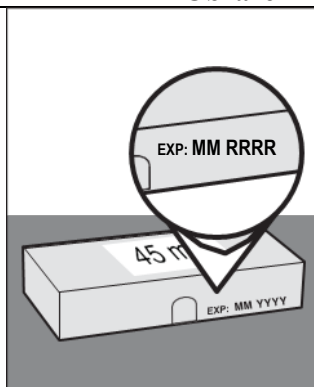


Obrázek B

1. **Připravte si pomocný materiál k podání injekce**
 - a. Připravte čistý rovný povrch, například stůl nebo pracovní desku, v dobře osvětleném místě.
 - b. Vyjměte z chladničky krabičku/krabičky s předplněnou injekční stříkačkou/ předplněnými injekčními stříkačkami potřebnými k podání předepsané dávky.
 - c. Ujistěte se, že máte tento pomocný materiál (viz **obrázek B**):
 - Krabičku s předplněnou injekční stříkačkou

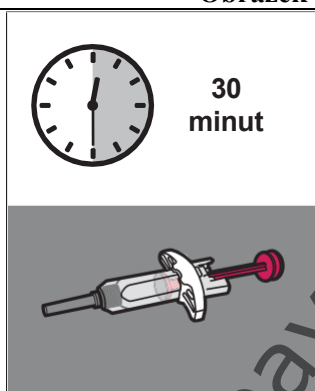
V balení nejsou obsaženy:

- Vatový tampon nebo gáza
- Náplast
- Nádoba na ostré předměty
- Tampon navlhčený alkoholem



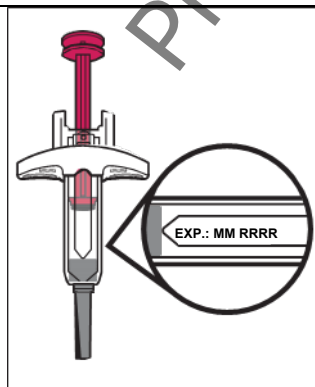
Obrázek C

2. **Zkontrolujte datum použitelnosti na krabičce (viz obrázek C).**
 - **Nepoužívejte**, pokud datum použitelnosti již uplynulo. Pokud datum použitelnosti již uplynulo, vraťte celé balení do lékárny.



Obrázek D

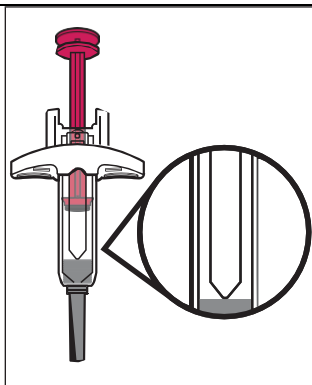
3. **Počkejte 30 minut.**
 - a. Otevřete krabičku. Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku z krabičky tak, že ji uchopíte za válec.
 - b. Nechejte předplněnou injekční stříkačku venku z krabičky po dobu asi 30 minut při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C), aby se ohřála (viz **obrázek D**).
 - Tekutina tak bude mít teplotu příjemnou k podání injekce (pokojovou teplotu).
 - **Neohřívejte** předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, jako je například horká voda nebo mikrovlnná trouba.
 - **Nedržte** předplněnou injekční stříkačku za píst, ani za kryt.
 - **Netahejte** v žádném případě za píst.



Obrázek E

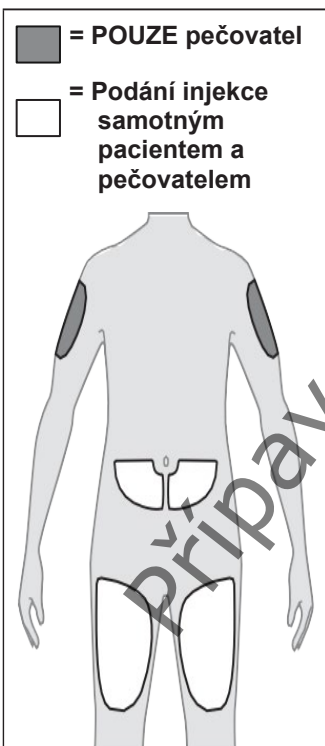
4. **Prohlédněte předplněnou injekční stříkačku.**
 - a. Podívejte se na předplněnou injekční stříkačku a ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Qoyvolma) a správnou dávku.
 - b. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku / předplněné injekční stříkačky a ujistěte se, že počet a síla předplněných injekčních stříkaček jsou správné:
 - Pokud je Vaše dávka 45 mg, budete mít jednu předplněnou injekční stříkačku s 45 mg přípravku Qoyvolma.

- Pokud je Vaše dávka 90 mg, budete mít dvě předplněné injekční stříkačky po 45 mg přípravku Qoyvolma a budete si muset podat dvě injekce. Zvolte dvě různá místa k podání injekcí (např. jednu injekci do pravého stehna a druhou injekci do levého stehna) a aplikujte si obě injekce ihned po sobě.
- c. Podívejte se na předplněné injekční stříkačky a ujistěte se, že nejsou prasklé nebo poškozené.
- d. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněné injekční stříkačky (viz **obrázek E**).
- **Nepoužívejte ji**, pokud již uplynulo datum použitelnosti.
 - **Neprotřepávejte** předplněnou injekční stříkačku.



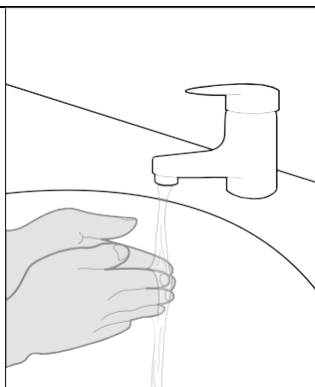
Obrázek F

5. **Prohlédněte léčivý přípravek.**
- a. Podívejte se na léčivý přípravek a ověřte si, že je tekutina čirá až slabě opalizující a bezbarvá až světle žlutá (viz **obrázek F**).
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud má tekutina změněnou barvu nebo je zakalená.
 - V tekutině můžete vidět vzduchové bublinky. To je normální.



Obrázek G

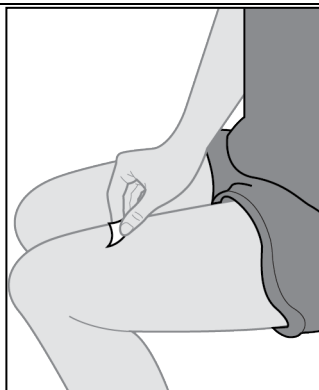
6. **Zvolte vhodné místo k podání injekce (viz obrázek G).**
- a. Místa podání injekce:
- Horní část stehen.
 - Dolní část břicha mimo oblast 5 cm okolo pupku.
 - Vnější plocha horní části paže, pokud jste pečovatel.
 - **Neaplikujte** injekci do mateřských znamének, jizev, zhmožděných míst ani do oblastí, kde je kůže citlivá, zarudlá, zatvrdlá, nebo kde je kůže narušená. Pokud možno nepoužívejte oblasti kůže se známkami psoriázy.
 - **Neaplikujte** injekci přes oděv.
- b. Pro každou novou injekci zvolte jiné místo, ve vzdálenosti alespoň 2,5 cm od místa použitého pro poslední injekci.



Obrázek H

7. Umyjte si ruce.

- a. Umyjte si ruce mýdlem a vodou a důkladně je osušte (viz **obrázek H**).

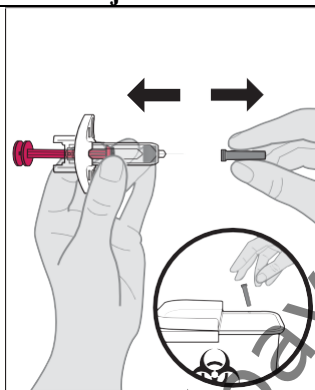


Obrázek I

8. Očistěte místo vpichu.

- a. Očistěte místo vpichu krouživým pohybem tamponem navlhčeným alkoholem (viz **obrázek I**).
- b. Před podáním injekce nechte kůži oschnout.
- **Nefoukejte na místo vpichu, ani se jej před podáním injekce znovu nedotýkejte.**

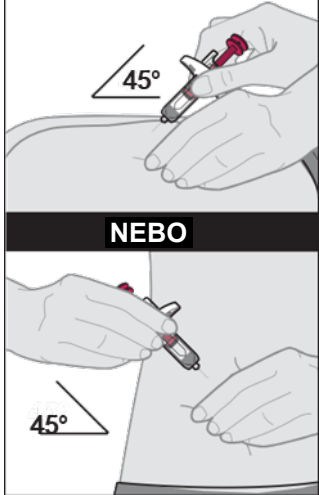
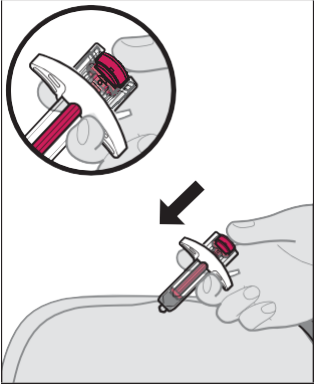
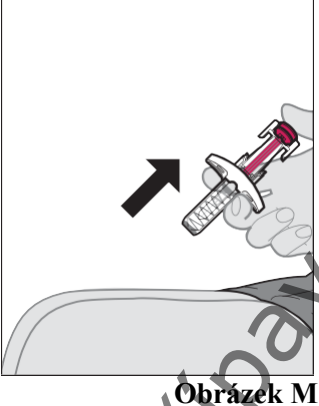
Podání injekce



Obrázek J

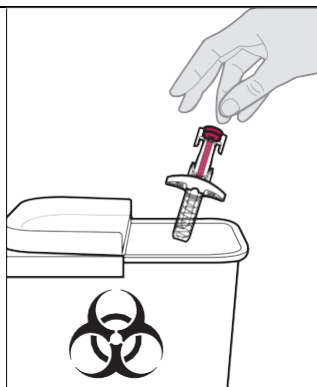
9. Sejměte kryt.

- a. Jakmile budete připraven(a) k podání injekce přípravku Qoyvolma, sejměte kryt jehly. Jednou rukou držte válec předplněné injekční stříkačky palcem a ukazováčkem (viz **obrázek J**).
- **Nedržte** píst při snímání krytu.
 - Možná si povšimnete vzduchové bublinky v předplněné injekční stříkačce nebo několika kapek tekutiny na hrotu jehly. To je normální.
- b. Kryt okamžitě zlikvidujte do nádoby na ostré předměty (viz **krok 14 a obrázek J**).
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud upadla bez nasazeného krytu jehly. Pokud se to stane, kontaktujte prosím svého lékaře nebo lékárníka.
 - Okamžitě po sejmutí krytu jehly aplikujte injekci léčivého přípravku.
 - **Nenasazujte** na předplněnou injekční stříkačku znovu kryt.
 - **Nedotýkejte se** jehly. Mohlo by dojít k poranění píchnutím o jehlu.

	10. Zaveďte předplněnou injekční stříkačku do místa vpichu. - Jednou rukou držte válec předplněné injekční stříkačky palcem a ukazováčkem. - Druhou rukou opatrně vytvořte na očištěné kůži palcem a ukazováčkem kožní řasu. Řasu nestlačujte pevně. <i>Poznámka:</i> Vytvoření kožní řasy je důležité, aby se zajistilo, že injekce bude aplikována pod kůži (do tukové tkáně), ale ne hlouběji (do svalu). - Rychlým pohybem zaveďte jehlu pod úhlem 45 stupňů úplně do kožní řasy (viz obrázek K). V žádném případě nevytahujte píst zpět.
Obrázek K 	11. Aplikujte injekci. - Po zavedení jehly kožní řasu uvolněte. - Pomalou stlačujte píst až na doraz, dokud nebude vstříknuta celá dávka léčivého přípravku a předplněná injekční stříkačka nebude prázdná (viz obrázek L). Neměňte polohu předplněné injekční stříkačky po zahájení aplikace injekce. - Pokud není píst úplně stlačený, chránič jehly se neroztáhne a nezakryje jehlu poté, co bude vytažena z místa vpichu.
Obrázek L 	12. Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku z místa vpichu. - Poté, co je předplněná injekční stříkačka prázdná a jehla vytažena, pomalu jehlu přesunujte zvednutím palce z pístu, až bude jehla úplně zakryta chráničem jehly (viz obrázek M). - Pokud není jehla zakryta, přistupte opatrně k likvidaci injekční stříkačky (viz krok 14. Likvidace přípravku Qoyvolma). Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku opakovaně. Netřete místo vpichu.

Po aplikaci injekce

13. Ošetření místa vpichu. Dojde-li ke krvácení, jemně na místo vpichu přitiskněte vatový tampon nebo gázu. Místo vpichu netřete. Podle potřeby přiložte náplast.



Obrázek N

14. Likvidace přípravku Qoyvolma.

- a. Použitou předplněnou injekční stříkačku vložte okamžitě po použití do nádoby na ostré předměty (viz **obrázek N**).
- b. Nevyhazujte (nelikvidujte) předplněnou injekční stříkačku do domácího odpadu.
 - Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu na domácí odpad, která je uzavíratelná a odolná proti propíchnutí.
 - Z důvodu bezpečnosti a ochrany zdraví Vašeho i jiných lidí nesmějí být jehly a použité injekční stříkačky znovu použity. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek a odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.
 - **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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

1. Co je přípravek Qoyvolma a k čemu se používá

Co je přípravek Qoyvolma

Přípravek Qoyvolma 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.

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

K čemu se přípravek Qoyvolma používá

Přípravek Qoyvolma 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
- středně těžká až těžká forma ulcerózní kolitidy – u dospělých

Plaková psoriáza

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

Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Qoyvolma

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

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

Upozornění a opatření

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

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Qoyvolma 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 jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru** – imunosupresiva, jako je přípravek Qoyvolma, 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 nedávno měl(a) infekci.**
- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže)** v místech s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud dostáváte jinou léčbu psoriázy anebo psoriatické artritidy** - pokud užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby s ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte anebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda ustekinumab může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je Vám více než 65 let** – můžete být více náchylní k infekcím.

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

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 cévní mozková příhoda (mozková mrtvice)

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (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 Qoyvolma se nedoporučuje používat u dětí mladších 6 let s psoriázou, u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, ani u dětí mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebo ulcerózní kolitidou, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Qoyvolma

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkovan(a) nebo máte být očkovan(a). Během léčby přípravkem Qoyvolma byste neměl(a) být očkovan(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Qoyvolma podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Qoyvolma lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Qoyvolma a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.

- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě 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 Qoyvolma dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Qoyvolma – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Qoyvolma obsahuje polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergii.

3. Jak se přípravek Qoyvolma používá

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

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

Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida

- Během léčby Vám první dávku přípravku Qoyvolma přibližně 6 mg/kg podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací intravenózní dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Qoyvolma injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může dávka 90 mg přípravku Qoyvolma podávat každých 8 týdnů. 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 Qoyvolma, aby Vám byla injikována správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pro děti, které potřebují dostat nižší dávku než celých 45 mg, je k dispozici 45mg injekční lahvička.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma je 0,75 mg na kg tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Qoyvolma 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 přípravku Qoyvolma přibližně 6 mg/kg podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Qoyvolma injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může dávka 90 mg přípravku Qoyvolma podávat každých 8 týdnů. Lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se přípravek Qoyvolma podává

- Přípravek Qoyvolma se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Qoyvolma injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se můžete dohodnout, že si přípravek Qoyvolma budete injikovat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Qoyvolma injikovat.
- Další informace o tom, jak injikovat přípravek Qoyvolma, 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 Qoyvolma, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Qoyvolma

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 Qoyvolma

Není nebezpečné přestat přípravek Qoyvolma 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

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

- Závažné alergické reakce (anafylaxe) jsou u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Znamky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo krku.
- Časté známky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

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

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

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

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

Přípravek Qoyvolma 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 Qoyvolma musíte dávat pozor na 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
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek infekce. Může jít 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 nebudete používat přípravek Qoyvolma, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli 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, zhmoždění, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje (obrna lícního nervu nebo Bellova obrna), které je většinou přechodné.
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

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

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

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

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma také uchovávány při pokojové teplotě do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, do místa určeného na krabičce. Kdykoli před skončením tohoto 31denního období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek jednou vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 31 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Qoyvolma. 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 přípravek Qoyvolma 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.

Přípravek Qoyvolma je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý 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 Qoyvolma obsahuje

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

Jak přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Qoyvolma je čirý až slabě opalizující (mající perleťový nádech), bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Roztok může obsahovat několik malých průhledných nebo bílých částíček bílkoviny. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné předplněné injekční stříkačce o objemu 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francie

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Německo

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>

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

Přípavek již není registrován

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám zdravotnický pracovník pomůže s aplikací první injekce. Vy a Váš lékař se však můžete rozhodnout, že si můžete přípravek Qoyvolma aplikovat sám/sama. V takovém případě budete proškolen(a), jak si injekci přípravku Qoyvolma aplikovat. Promluvte si se svým lékařem, máte-li jakékoli dotazy k samostatnému podávání injekce.

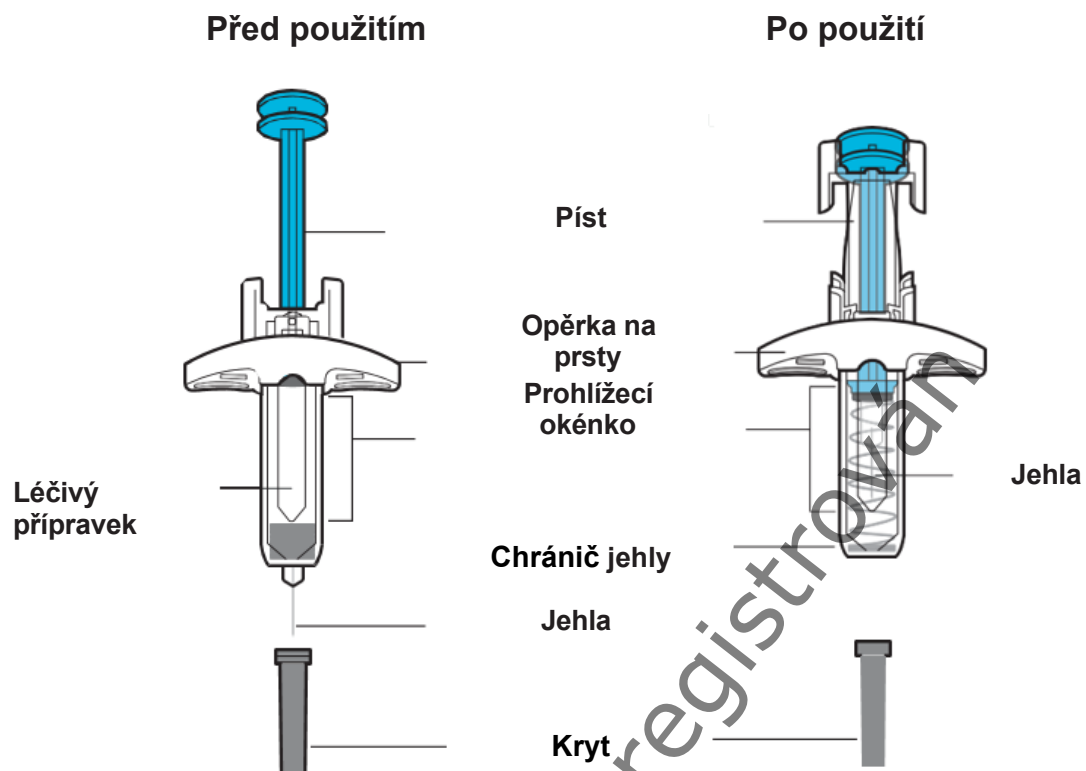
Důležité informace

- **Neotevírejte** zapečetěnou krabičku, dokud nebudete připraven(a) k použití předplněné injekční stříkačky.
- **Sejměte** kryt až těsně předtím, než si injekci podáte.
- Přípravek Qoyvolma **se nesmí mísit** s jinými injekčními roztoky.
- Předplněnou injekční stříkačku není možné znovu použít. Použitou předplněnou injekční stříkačku okamžitě po použití zlikvidujte do nádoby na ostré předměty (viz **Krok 14. Likvidace přípravku Qoyvolma**).

Uchovávání přípravku Qoyvolma

- **Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.** Předplněná injekční stříkačka obsahuje malé součásti.
- Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C. **Chraňte** před mrazem.
- Tento léčivý přípravek uchovávejte zapečetěný uvnitř krabičky, aby byl chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky Qoyvolma také uchovávány při pokojové teplotě až do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Zaznamenejte si datum, kdy jsou předplněné injekční stříkačky poprvé vyjmuty z chladničky, a to do místa určeného na krabičce.
- Kdykoli před skončením období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek **jednou** vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti.
- **Neprotřepávejte** předplněnou injekční stříkačku Qoyvolma. Silným protřepáváním by se mohl léčivý přípravek poškodit.
- **Nepoužívejte** léčivý přípravek, pokud byl silně protřepáván.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud upadla.

Součásti předplněné injekční stříkačky (viz obrázek A)



Obrázek A

Příprava k podání injekce



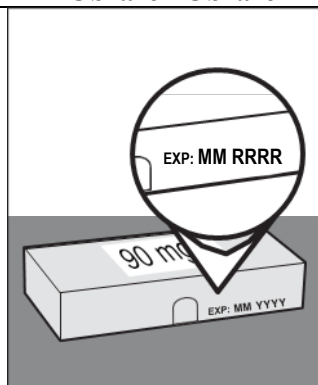
Obrázek B

1. Připravte si pomocný materiál k podání injekce.

- Připravte čistý rovný povrch, například stůl nebo pracovní desku, v dobře osvětleném místě.
- Vyjměte z chladničky krabičku/krabičky s předplněnou injekční stříkačkou/ předplněnými injekčními stříkačkami potřebnými k podání předepsané dávky.
- Ujistěte se, že máte tento pomocný materiál (viz **obrázek B**):
 - Krabičku s předplněnou injekční stříkačkou

V balení nejsou obsaženy:

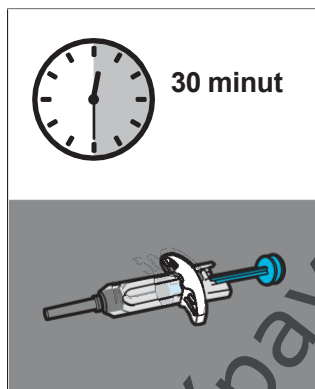
- Vatový tampon nebo gáza
- Náplast
- Nádoba na ostré předměty
- Tampon navlhčený alkoholem



Obrázek C

2. Zkontrolujte datum použitelnosti na krabičce (viz obrázek C).

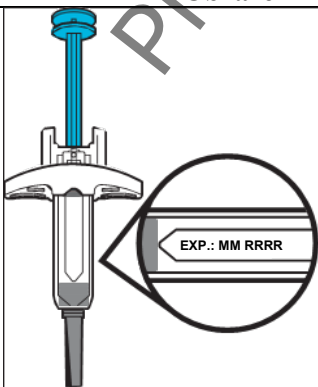
- Nepoužívejte**, pokud datum použitelnosti již uplynulo. Pokud datum použitelnosti již uplynulo, vraťte celé balení do lékárny.



Obrázek D

3. Počkejte 30 minut.

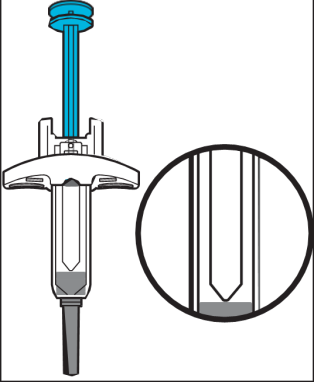
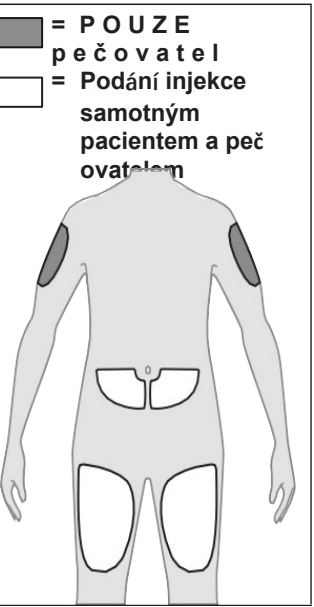
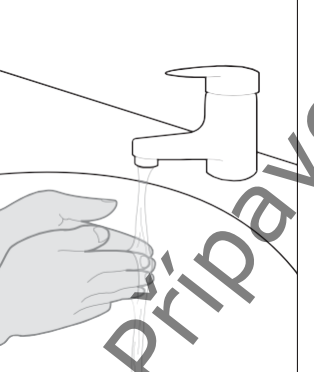
- Otevřete krabičku. Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku z krabičky tak, že ji uchopíte za válec.
- Nechte předplněnou injekční stříkačku venku z krabičky po dobu asi 30 minut při pokojové teplotě (20 až 25 °C), aby se ohřála (viz **obrázek D**).
 - Tekutina tak bude mít teplotu příjemnou k podání injekce (pokojovou teplotu).
 - Neohřívejte** předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, jako je například horká voda nebo mikrovlnná trouba.
 - Nedržte** předplněnou injekční stříkačku za píst ani za kryt.
 - Netahejte** v žádném případě za píst.

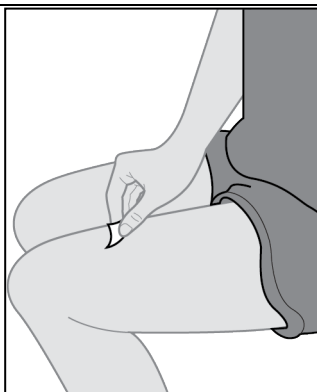


Obrázek E

4. Prohlédněte předplněnou injekční stříkačku.

- Podívejte se na předplněnou injekční stříkačku a ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Qoyvolma) a správnou dávku.
- Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku / předplněné injekční stříkačky a ujistěte se, že počet a síla předplněných injekčních stříkaček jsou správné:
 - Pokud je Vaše dávka 90 mg, budete mít jednu předplněnou injekční stříkačku s 90 mg přípravku Qoyvolma.
- Podívejte se na předplněné injekční stříkačky a ujistěte se, že nejsou prasklé nebo poškozené.
- Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněné injekční stříkačky (viz **obrázek E**).
 - Nepoužívejte ji**, pokud již uplynulo datum použitelnosti.

	• Neprotřepávejte předplněnou injekční stříkačku. 5. Prohlédněte léčivý přípravek. a. Podívejte se na léčivý přípravek a ověřte si že je tekutina čirá až slabě opalizující a bezbarvá až světle žlutá. (viz obrázek F). • Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud má tekutina změněnou barvu nebo je zakalená. • V tekutině můžete vidět vzduchové bublinky. To je normální.
 ■ = POUZE pečovatel □ = Podání injekce samotným pacientem a peč ovatelem	6. Zvolte vhodné místo k podání injekce (viz obrázek G). a. Místa podání injekce: - Horní část stehen. - Dolní část břicha mimo oblast 5 cm okolo pupku. - Vnější plocha horní části paže, pokud jste pečovatel. • Neaplikujte injekci do mateřských znamének, jizev, zhmožděných míst ani do oblastí, kde je kůže citlivá, zarudlá, zatvrdlá, nebo kde je kůže narušená. Pokud možno nepoužívejte oblasti kůže se známkami psoriázy. • Neaplikujte injekci přes oděv. b. Pro každou novou injekci zvolte jiné místo, ve vzdálenosti alespoň 2,5 cm od místa použitého pro poslední injekci.
	7. Umyjte si ruce. a. Umyjte si ruce mýdlem a vodou a důkladně je osušte (viz obrázek H).

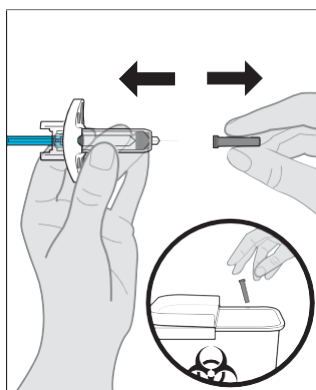


Obrázek I

8. Očistěte místo vpichu.

- a. Očistěte místo vpichu krouživým pohybem tamponem navlhčeným alkoholem (viz **obrázek I**).
- b. Před podáním injekce nechte kůži oschnout.
 - **Nefoukejte na místo vpichu, ani se jej před podáním injekce znovu nedotýkejte.**

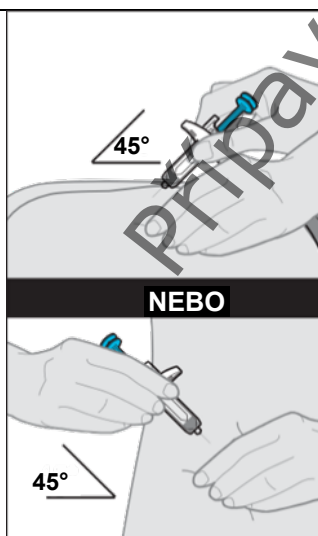
Podání injekce



Obrázek J

9. Sejměte kryt.

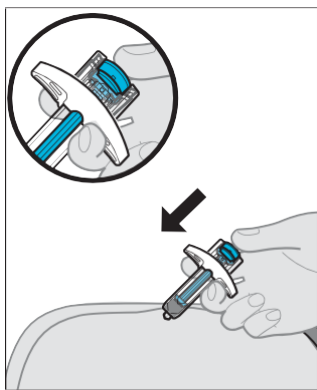
- a. Jakmile budete připraven(a) k podání injekce přípravku Qoyvolma, sejměte kryt jehly. Jednou rukou držte válec předplněné injekční stříkačky palcem a ukazováčkem (viz **obrázek J**).
 - **Nedržte píst při snímání krytu.**
 - Možná si povšimnete vzduchové bublinky v předplněné injekční stříkačce nebo několika kapek tekutiny na hrotu jehly. To je normální.
- b. Kryt okamžitě zlikvidujte do nádoby na ostré předměty (viz **krok 14 a obrázek J**).
 - **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud upadla bez nasazeného krytu jehly. Pokud se to stane, kontaktujte prosím svého lékaře nebo lékárníka.
 - Okamžitě po sejmutí krytu jehly aplikujte injekci léčivého přípravku.
 - **Nenasazujte** na předplněnou injekční stříkačku znovu kryt.
 - **Nedotýkejte se jehly.** Mohlo by dojít k poranění píchnutím o jehlu.



Obrázek K

10. Zaveďte předplněnou injekční stříkačku do místa vpichu.

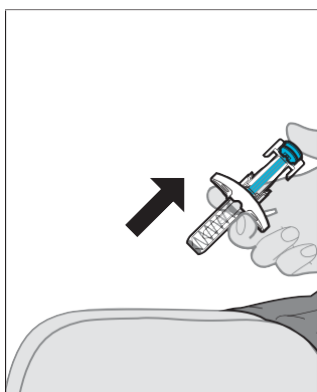
- a. Jednou rukou držte válec předplněné injekční stříkačky palcem a ukazováčkem.
- b. Druhou rukou opatrně vytvořte na očistěné kůži palcem a ukazováčkem kožní řasu. Řasu **nestlačujte** pevně.
Poznámka: Vytvoření kožní řasy je důležité, aby se zajistilo, že injekce bude aplikována pod kůži (do tukové tkáně), ale ne hlouběji (do svalu).
- c. Rychlým pohybem zaveďte jehlu pod úhlem 45 stupňů úplně do kožní řasy (viz **obrázek K**).
 - **V žádném případě nevytahujte píst zpět.**



Obrázek L

11. Aplikujte injekci.

- Po zavedení jehly kožní řasu uvolněte.
- Pomalou stlačujte píst **až na doraz**, dokud nebude vstříknuta celá dávka léčivého přípravku a předplněná injekční stříkačka nebude prázdná (viz **obrázek L**).
 - Neměňte** polohu předplněné injekční stříkačky po zahájení aplikace injekce.
 - Pokud není píst úplně stlačený, chránič jehly se neroztáhne a nezakryje jehlu poté, co bude vytažena z místa vpichu.



Obrázek M

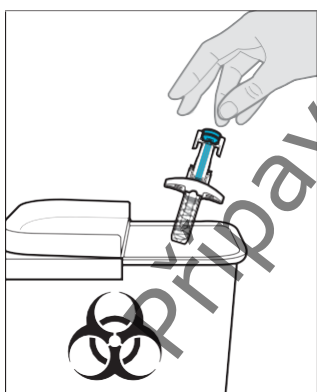
12. Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku z místa vpichu.

- Poté, co je předplněná injekční stříkačka prázdná a jehla vytažena, pomalu jehlu přesunujte zvednutím palce z pístu, až bude jehla úplně zakryta chráničem jehly (viz **obrázek M**).
 - Pokud není jehla zakryta, přistupte opatrně k likvidaci injekční stříkačky (viz **krok 14. Likvidace přípravku Qoyvolma**).
 - Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku opakovaně.
 - Netřete** místo vpichu.

Po aplikaci injekce

13. Ošetření místa vpichu.

- Dojde-li ke krvácení, jemně na místo vpichu přitiskněte vatový tampon nebo gázu. Místo vpichu netřete. Podle potřeby přiložte náplast.



Obrázek N

14. Likvidace přípravku Qoyvolma.

- Použitou předplněnou injekční stříkačku vložte okamžitě po použití do nádoby na ostré předměty (viz **obrázek N**).
- Nevyhazujte (nelikvidujte) předplněnou injekční stříkačku do domácího odpadu.
 - Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu na domácí odpad, která je uzavíratelná a odolná proti propíchnutí.
 - Z důvodu bezpečnosti a ochrany zdraví Vašeho i jiných lidí nesmějí být jehly a použité injekční stříkačky znovu použity. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek a odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.
 - 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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Qoyvolma 45 mg injekční roztok v předplněném peru 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.
- 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 Qoyvolma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Qoyvolma používat
3. Jak se přípravek Qoyvolma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Qoyvolma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Qoyvolma a k čemu se používá

Co je přípravek Qoyvolma

Přípravek Qoyvolma 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.

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

K čemu se přípravek Qoyvolma používá

Přípravek Qoyvolma podávaný pomocí předplněného pera se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková psoriáza - u dospělých
- psoriatická artritida - u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých
- středně těžká až těžká forma ulcerózní kolitidy - u dospělých

Plaková psoriáza (ložisková lupénka)

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět postihující kůži a nehty. Qoyvolma zmírní zánět a jiné známky tohoto onemocnění.

Přípravek Qoyvolma podávaný pomocí předplněného pera se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo u kterých tato léčba nebyla 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Qoyvolma

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

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

Upozornění a opatření

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

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Qoyvolma 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 jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru** - imunosupresiva jako je přípravek Qoyvolma 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 nedávno měl(a) infekci.**
- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže)** v místech s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud dostáváte jinou léčbu psoriázy anebo psoriatické artritidy** - pokud užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedeně

léčby s ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.

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

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

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 je doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (mozková mrtvice)

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (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 Qoyvolma v předplněném peru se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let s psoriázou nebo Crohnovou chorobou, protože u této věkové skupiny nebyl studován. U dětí ve věku 6 let a starších a dospívajících s psoriázou se má místo něj používat předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička. U dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg se má místo něj používat infuzní roztok, předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička.

Přípravek Qoyvolma se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebo ulcerózní kolitidou, nebo u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Qoyvolma

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 Qoyvolma byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Qoyvolma podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Qoyvolma lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Qoyvolma a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho

dítěte nedoporučuji v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Qoyvolma dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Qoyvolma obsahuje polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergii.

3. Jak se přípravek Qoyvolma používá

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

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

Dospělí ve věku od 18 let

Psoriáza nebo psoriatická artritida

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

Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida

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

Jak se přípravek Qoyvolma podává

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

Jestliže máte jakékoli otázky týkající se podání injekce, zeptejte se lékaře.

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

Jestliže jste použil(a) nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Qoyvolma, okamžitě se obraťte na lékaře nebo lékárníka. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Qoyvolma

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Qoyvolma

Není nebezpečné přestat přípravek Qoyvolma 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

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

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

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

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

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

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

Přípravek Qoyvolma 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 Qoyvolma musíte dávat pozor na 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
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

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

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli 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, zhmoždění, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje (obrna lícního nervu nebo Bellova obrna), které je většinou přechodné.
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

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

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

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

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

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera Qoyvolma také uchovávána při pokojové teplotě do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněné pero poprvé vyjmuté z chladničky, do místa určeného na krabičce. Kdykoli před skončením tohoto 31 denního období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek jednou vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti. Zlikvidujte předplněné pero, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 31 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte předplněným perem s přípravkem Qoyvolma. 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 přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrznul nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.

Přípravek Qoyvolma je určen pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývající v předplněném peru 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 přípravek Qoyvolma obsahuje

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

Jak přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Qoyvolma je čirý až slabě opalizující (mající perleťový nádech), bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Roztok může obsahovat několik malých průhledných nebo bílých částíček bílkoviny. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněném předplněném peru o objemu 1 ml. Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francie

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Německo

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

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

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

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám zdravotnický pracovník pomůže s aplikací první injekce. Vy a Váš lékař se však můžete rozhodnout, že si můžete přípravek Qoyvolma aplikovat sám/sama. V takovém případě budete proškolen(a), jak si injekci přípravku Qoyvolma aplikovat. Promluvte si se svým lékařem, máte-li jakékoli dotazy k samostatnému podávání injekce.

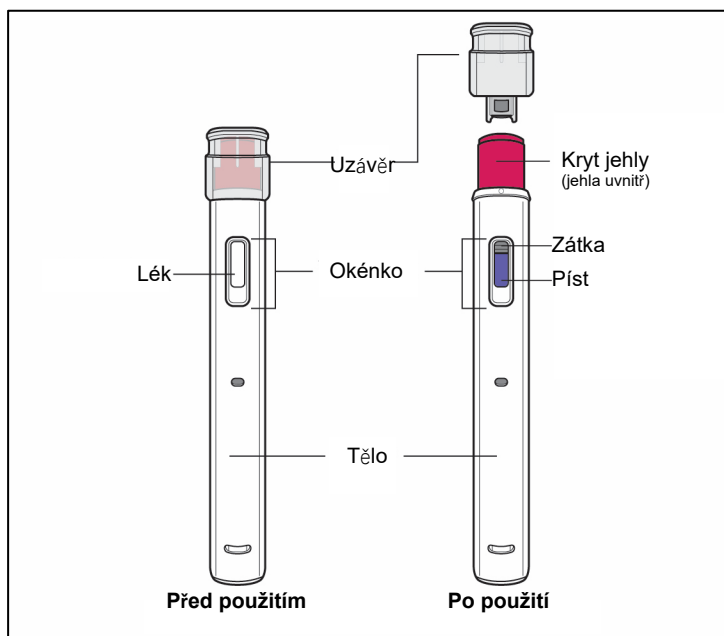
Důležité informace

- Předplněné pero používejte **pouze tehdy**, pokud Vás zdravotnický pracovník proškolil, jak se máte na injekci připravit a jak si ji správně podat. **Nepokoušejte se podat si injekci sám/sama, dokud Vás lékař nezaškolí.**
- **Předplněné pero nepoužívejte opakovaně.**
- **Neotevírejte** zapečetěnou krabičku, dokud nebudete připraven(a) k použití předplněného pera.
- **Sejměte** uzávěr až těsně předtím, než si injekci podáte.
- Přípravek Qoyvolma **se nesmí mísit** s jinými injekčními roztoky.
- Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud je prasklé nebo poškozené.
- **Nepoužívejte** léčivý přípravek, jestliže již uplynula doba použitelnosti.
- Předplněné pero s nikým **nesdílejte**.
- Předplněné pero není možné znovu použít. Použité předplněné pero okamžitě po použití zlikvidujte do nádoby na ostré předměty (viz **Krok 15. Likvidace předplněného pera**).

Uchovávání předplněného pera

- **Předplněné pero uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.** Předplněné pero obsahuje malé součásti.
- Předplněné pero uchovávejte v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C.
- Předplněné pero **chraňte** před mrazem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera Qoyvolma také uchovávána při pokojové teplotě až do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Zaznamenejte si datum, kdy jsou předplněná pera poprvé vyjmuta z chladničky, a to do místa určeného na krabičce.
- Kdykoli před skončením období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek **jednou** vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti.
- Tento léčivý přípravek uchovávejte zapečetěný uvnitř krabičky, aby byl chráněn před světlem.
- Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud bylo ponecháno na přímém slunečním světle.
- **Neprotřepávejte** předplněná pera Qoyvolma. Silným protřepáváním by se mohl léčivý přípravek poškodit.
- **Nepoužívejte** léčivý přípravek, pokud byl protřepáván.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud upadlo na tvrdý povrch.
- Předplněné pero vždy uchovávejte v suchu.

Součásti předplněného pera Qoyvolma (viz obrázek A)



Obrázek A

Příprava k podání injekce

1. Připravte si pomocný materiál k podání injekce.

- Připravte čistý rovný povrch, například stůl nebo pracovní desku, na dobře osvětleném místě.
- Vyjměte z chladničky krabičku/krabičky s předplněným perem / předplněnými pery.
 - V závislosti na dávce, kterou Vám předepsal zdravotnický pracovník, je možné, že budete muset připravit jedno nebo více předplněných per a injekcí si podat obsah všech těchto per.
- Ujistěte se, že máte tento pomocný materiál (viz **obrázek B**):
 - krabičku s předplněným perem

V balení nejsou obsaženy:

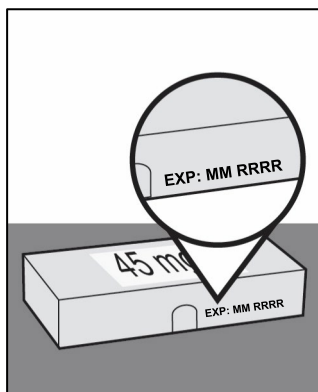
- vatový tampon nebo gáza
- tampon navlhčený alkoholem
- náplast
- nádoba na ostré předměty



Obrázek B

2. Zkontrolujte datum použitelnosti na krabičce (viz obrázek C).

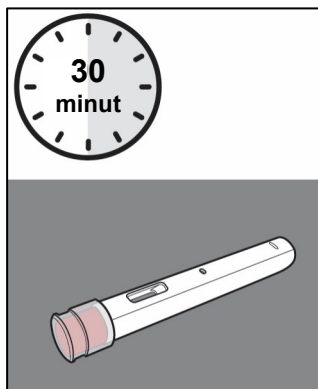
- Nepoužívejte** léčivý přípravek, pokud uplynula doba použitelnosti. Pokud již doba použitelnosti uplynula, vraťte celé balení do lékárny.



Obrázek C

3. Počkejte 30 minut.

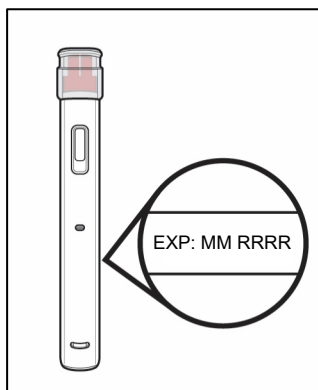
- Otevřete krabičku a vyjměte předplněné pero.
- Ponechte předplněné pero při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) po dobu asi 30 minut, aby se zahřálo (viz **obrázek D**).
 - Tekutina tak bude mít teplotu příjemnou k podání injekce (pokojovou teplotu).
- Neohřívajte** předplněné pero pomocí zdrojů tepla, jako je například horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek D

4. Prohlédněte předplněné pero.

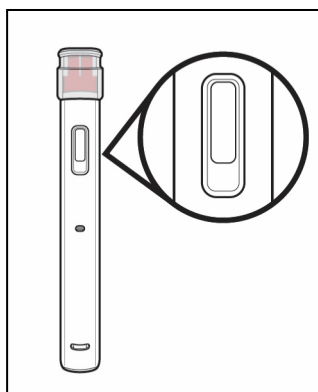
- Podívejte se na předplněné pero a ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Qoyvolma) a správnou dávku.
- Zkontrolujte předplněné pero / předplněná pera a ujistěte se, že počet předplněných per je správný:
 - Pokud je Vaše dávka 45 mg, budete mít jedno předplněné pero se 45 mg přípravku Qoyvolma.
 - Pokud je Vaše dávka 90 mg, budete mít dvě předplněná pera po 45 mg přípravku Qoyvolma a budete si muset podat dvě injekce.** Zvolte dvě různá místa k podání injekcí (např. jednu injekci do pravého stehna a druhou injekci do levého stehna) a aplikujte si obě injekce ihned po sobě.
- Podívejte se na předplněná pera a ujistěte se, že nejsou prasklá nebo poškozená.
- Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněného pera (viz **obrázek E**).
 - Předplněné pero **neprotřepávejte**.
 - Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud:
 - upadlo na tvrdý povrch.
 - prasklo nebo se poškodilo.
 - již uplynulo datum použitelnosti.



Obrázek E

5. Prohlédněte léčivý přípravek.

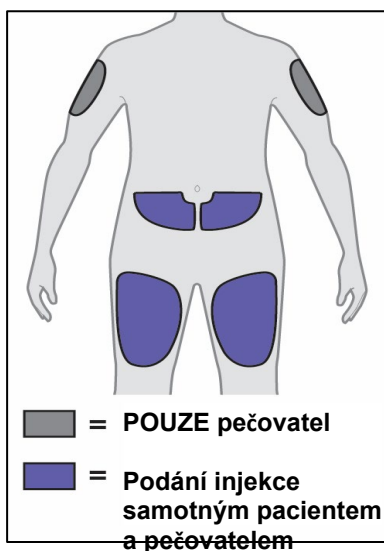
- a. Podívejte se na léčivý přípravek a ověřte si, že je tekutina čirá až slabě opalizující, bezbarvá až světle žlutá (viz **obrázek F**).
 - **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo obsahuje velké částice.
 - V tekutině můžete vidět vzduchové bublinky. To je normální.



Obrázek F

6. Zvolte vhodné místo k podání injekce (viz obrázek G):

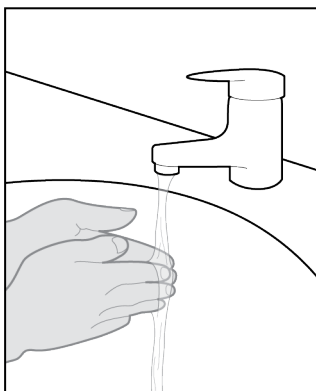
- a. Místa podání injekce:
 - přední horní část stehna.
 - dolní část břicha mimo oblast 5 cm okolo pupku.
 - vnější plocha horní části paže, pokud jste pečovatel.
- **Neaplikujte** injekci do mateřských znamének, jizev, zhmožděných míst ani do oblastí, kde je kůže citlivá, zarudlá, zatvrdlá, nebo je-li kůže narušená. Pokud možno **nepoužívejte** oblasti kůže se známkami psoriázy.
- **Neaplikujte** injekci přes oděv.
- b. Pro každou novou injekci zvolte jiné místo, ve vzdálenosti alespoň 2,5 cm od místa použitého při poslední injekci.



Obrázek G

7. Umyjte si ruce.

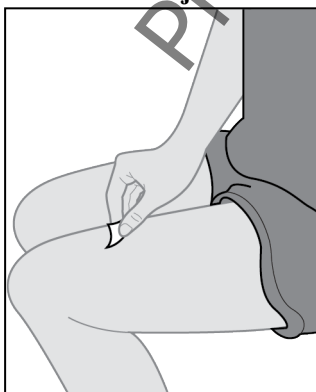
- a. Umyjte si ruce mýdlem a vodou a důkladně je osušte (viz obrázek H).



Obrázek H

8. Očistěte místo podání injekce.

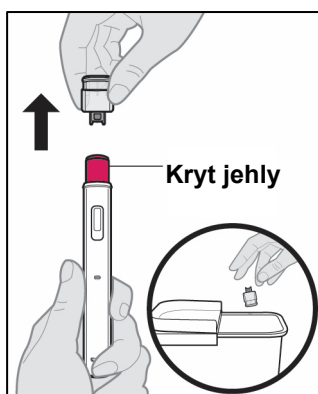
- a. Očistěte místo podání injekce krouživým pohybem tamponem navlhčeným alkoholem (viz obrázek I).
- b. Před podáním injekce nechte kůži oschnout.
 - **Nefoukejte** na místo podání injekce, ani se jej před podáním injekce **znovu nedotýkejte**.



Obrázek I

9. Sejměte uzávěr

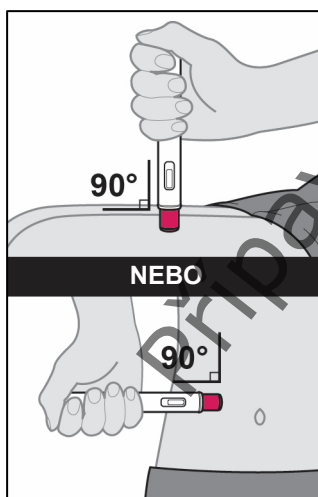
- Předplněné pero podržte jednou rukou za tělo injektoru, s uzávěrem směřujícím vzhůru. Druhou rukou opatrně uzávěr v přímém směru sejměte (viz **obrázek J**).
 - Uzávěr nesnímejte**, dokud nebudete připraven(a) k podání injekce.
 - Je normální, pokud uvidíte z jehly uniknout několik kapek tekutiny.
 - Nedotýkejte se** jehly ani krytu jehly. Mohl(a) byste se poranit píchnutím o jehlu, protože jehla je zasunutá uvnitř krytu.
 - Injekci přípravku QOYVOLMA si podejte do 5 minut od sejmutí uzávěru.**
 - Uzávěr na předplněné pero **znovu nenasazujte**.
- Uzávěr ihned vyhoďte do nádoby na ostré předměty (viz **krok 15 a obrázek J**).



Obrázek J

10. Přiložte předplněné pero na místo podání injekce.

- Předplněné pero držte tak, abyste viděl(a) na okénko.
- Kůži netiskněte ani nenapínejte a přiložte předplněné pero na místo podání injekce pod úhlem 90 stupňů (viz **obrázek K**).

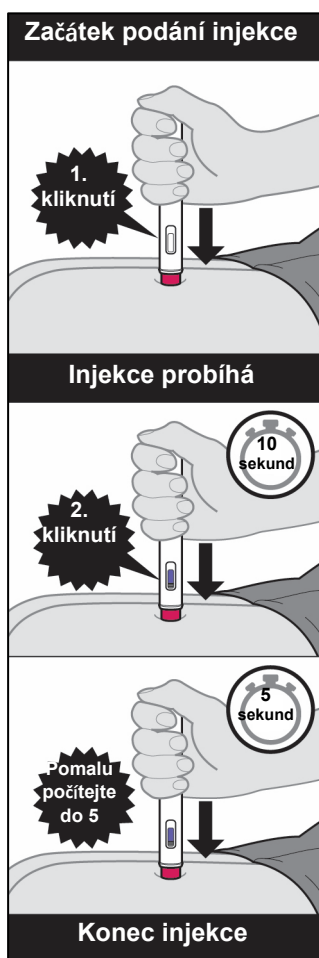


Obrázek K

11. Aplikujte injekci.

- Předplněné pero přitiskněte **pevně** na kůži. Když podávání injekce začne, uslyšíte první kliknutí a světle fialový píst začne vyplňovat okénko (viz **obrázek L**).
- Stále držte předplněné pero **pevně** na kůži a poslouchajte, až se ozve druhé kliknutí (viz **obrázek L**).
 - Neměňte** polohu předplněného pera po zahájení aplikace injekce.

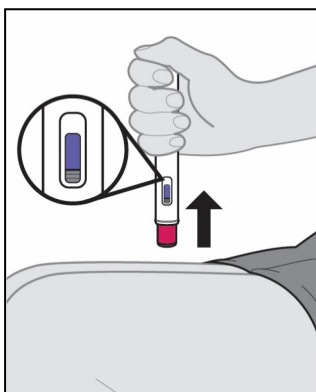
- c. Až uslyšíte druhé kliknutí, stále držte předplněné pero **pevně** na kůži a **pomalů počítejte do 5**; tak se ujistíte, že jste si podal(a) celou dávku.



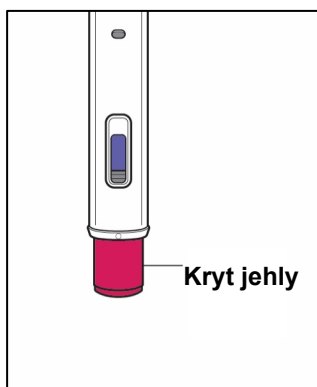
Obrázek L

12. Vytáhněte předplněné pero z místa vpichu.

- Podívejte se na předplněné pero a přesvědčte se, že světle fialový píst s šedou zátkou zcela vyplňuje okénko.
 - Je možné, že v okénku uvidíte šedou zátku. To je normální.
 - Jestliže okénko není zcela vyplněno světle fialovou barvou nebo jestliže se léčivý přípravek stále podává, znamená to, že jste si nepodal(a) celou dávku. Ihned zavolejte zdravotnickému pracovníkovi.
- Vytáhněte předplněné pero z kůže (viz **obrázek M**).
 - Po vytáhnutí předplněného pera z místa vpichu se jehla automaticky zatáhne (viz **obrázek N**). Uzávěr **nenasazujte** zpět na pero.
 - Nepoužívejte** předplněné pero opakovaně.
 - Netřete** místo vpichu.



Obrázek M



Obrázek N

13. Pokud Vaše dávka vyžaduje 2 injekce, podejte si druhou dávku.

- a. Jestliže máte k podání dávky 90 mg dvě předplněná pera o obsahu 45 mg, ihned opakujte kroky 5-12.
 - Injekce si podejte bezprostředně jednu po druhé.
 - Pro podání druhé injekce zvolte jiné místo vpichu.

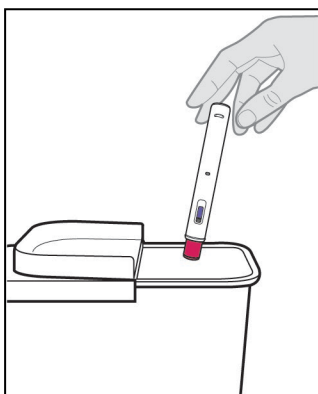
Po podání injekce

14. Ošetření místa vpichu.

- a. Dojde-li ke krvácení, jemně na místo vpichu přitiskněte vatový tampon nebo gázu. Místo vpichu netřete. Podle potřeby přiložte náplast.

15. Likvidace předplněného pera.

- Uzávěr **nenasazujte** zpět na předplněné pero.
- a. Použité předplněné pero vyhod'te do nádoby na ostré předměty, jak Vás o tom poučil lékař, zdravotní sestra nebo lékárník (viz **obrázek O**).
- b. Tampony napuštěné alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
- **Nevyhazujte (nelikvidujte)** předplněné pero do domácího odpadu.
 - Jestliže nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít v domácnosti používanou nádobu, která je:
 - vyrobená z odolného plastu,
 - uzavíratelná těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aby ostré předměty nevypadly ven,
 - během používání stabilní a stojí ve svislé poloze,
 - odolná proti úniku tekutin,
 - správně označena upozorněním na nebezpečný odpad uvnitř.



Obrázek O

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Qoyvolma 90 mg injekční roztok v předplněném peru 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.
- 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 Qoyvolma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Qoyvolma používat
3. Jak se přípravek Qoyvolma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Qoyvolma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Qoyvolma a k čemu se používá

Co je přípravek Qoyvolma

Přípravek Qoyvolma 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.

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

K čemu se přípravek Qoyvolma používá

Přípravek Qoyvolma podávaný pomocí předplněného pera se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková psoriáza - u dospělých
- psoriatická artritida – u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých
- středně těžká až těžká forma ulcerózní kolitidy - u dospělých

Plaková psoriáza (ložisková lupénka)

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět postihující kůži a nehty. Qoyvolma zmírní zánět a jiné známky tohoto onemocnění.

Přípravek Qoyvolma podávaný pomocí předplněného pera se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo u kterých tato léčba nebyla 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Qoyvolma ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

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

Nepoužívejte přípravek Qoyvolma

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

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

Upozornění a opatření

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

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

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

Než začnete přípravek Qoyvolma 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 jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru** – imunosupresiva, jako je přípravek Qoyvolma, 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 nedávno měl(a) infekci.**
- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže)** v místech s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud dostáváte jinou léčbu psoriázy anebo psoriatické artritidy** - pokud užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedeně

léčby s ustekinumabem nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.

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

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

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 je doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (mozková mrtvice)

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (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 Qoyvolma v předplněném peru se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let s psoriázou nebo Crohnovou chorobou, protože u této věkové skupiny nebyl studován. U dětí ve věku 6 let a starších a dospívajících s psoriázou se má místo něj používat předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička. U dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg se má místo něj používat infuzní roztok, předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička.

Přípravek Qoyvolma se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebo ulcerózní kolitidou nebo u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Qoyvolma

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 Qoyvolma byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Qoyvolma podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Qoyvolma lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Qoyvolma a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Ustekinumab může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Qoyvolma, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho

dítěte nedoporučuji v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Qoyvolma dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Qoyvolma obsahuje polysorbát 80

Přípravek Qoyvolma obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Qoyvolma používá

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

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

Dospělí ve věku od 18 let

Psoriáza nebo psoriatická artritida

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

Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida

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

Jak se přípravek Qoyvolma podává

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

Jestliže máte jakékoli otázky týkající se podání injekce, zeptejte se lékaře.

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

Jestliže jste použil(a) nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Qoyvolma, okamžitě se obraťte na lékaři nebo lékárníka. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Qoyvolma

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Qoyvolma

Není nebezpečné přestat přípravek Qoyvolma 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, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

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

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

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

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

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

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

Přípravek Qoyvolma 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 Qoyvolma musíte dávat pozor na 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
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

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

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoliv 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, zhmoždění, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje (obrna lícního nervu nebo Bellova obrna), které je většinou přechodné.
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

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

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

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

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

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera Qoyvolma také uchovávána při pokojové teplotě do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněné pero poprvé vyjmuté z chladničky, do místa určeného na krabičce. Kdykoli před skončením tohoto 31denního období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek jednou vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti. Zlikvidujte předplněné pero, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 31 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřepte předplněným perem s přípravkem Qoyvolma. 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 přípravek Qoyvolma 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.

Přípravek Qoyvolma je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek zbývající v předplněném peru 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 Qoyvolma obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, voda pro injekci.

Jak přípravek Qoyvolma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Qoyvolma je čirý až slabě opalizující (mající perleťový nádech), bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Rostok může obsahovat několik malých průhledných nebo bílých částic bílkoviny. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněném předplněném peru o objemu 1 ml. Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francie

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Německo

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>

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

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám zdravotnický pracovník pomůže s aplikací první injekce. Vy a Váš lékař se však můžete rozhodnout, že si můžete přípravek Qoyvolma aplikovat sám/sama. V takovém případě budete proškolen(a), jak si injekci přípravku Qoyvolma aplikovat. Promluvte si se svým lékařem, máte-li jakékoli dotazy k samostatnému podávání injekce.

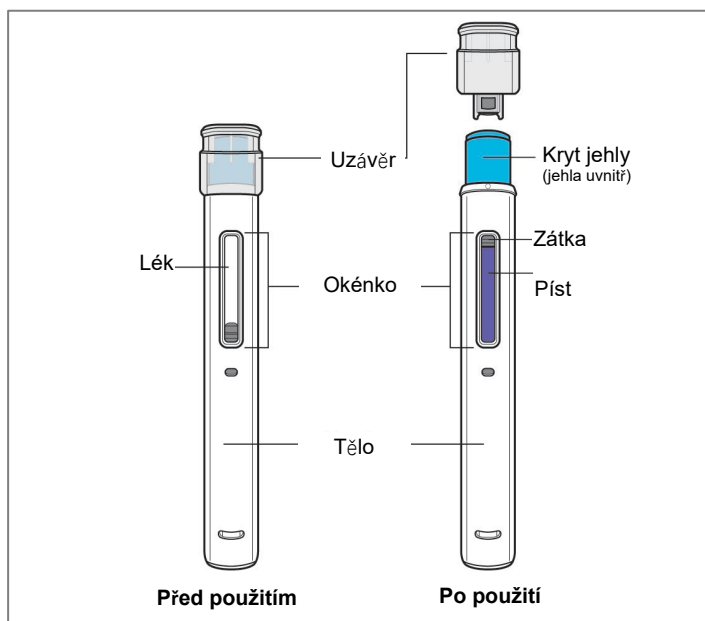
Důležité informace

- Předplněné pero používejte **pouze tehdy**, pokud Vás zdravotnický pracovník proškolil, jak se máte na injekci připravit a jak si ji správně podat. **Nepokoušejte se podat si injekci sám/sama, dokud Vás lékař nezaškolí.**
- **Předplněné pero nepoužívejte opakovaně.**
- **Neotevírejte** zapečetěnou krabičku, dokud nebudete připraven(a) k použití předplněného pera.
- **Sejměte** uzávěr až těsně předtím, než si injekci podáte.
- Přípravek Qoyvolma **se nesmí mísit** s jinými injekčními roztoky.
- Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud je prasklé nebo poškozené.
- **Nepoužívejte** léčivý přípravek, jestliže již uplynula doba použitelnosti.
- Předplněné pero s nikým **nesdílejte**.
- Předplněné pero není možné znovu použít. Použité předplněné pero okamžitě po použití zlikvidujte do nádoby na ostré předměty (viz **Krok 14. Likvidace předplněného pera**).

Uchovávání předplněného pera

- **Předplněné pero uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.** Předplněné pero obsahuje malé součásti.
- Předplněné pero uchovávejte v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C.
- Předplněné pero **chraňte** před mrazem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera Qoyvolma také uchovávána při pokojové teplotě až do 25 °C maximálně po jedno období v délce až 31 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Zaznamenejte si datum, kdy jsou předplněná pera poprvé vyjmuta z chladničky, a to do místa určeného na krabičce.
- Kdykoli před skončením období uchovávání při pokojové teplotě lze přípravek **jednou** vrátit do chladničky a uchovávat jej tam do původního data použitelnosti.
- Tento léčivý přípravek uchovávejte zapečetěný uvnitř krabičky, aby byl chráněn před světlem.
- Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud bylo ponecháno na přímém slunečním světle.
- **Neprotřepávejte** předplněná pera Qoyvolma. Silným protřepáváním by se mohl léčivý přípravek poškodit.
- **Nepoužívejte** léčivý přípravek, pokud byl protřepáván.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud upadlo na tvrdý povrch.
- Předplněné pero vždy uchovávejte v suchu.

Součásti předplněného pera Qoyvolma (viz obrázek A)



Obrázek A

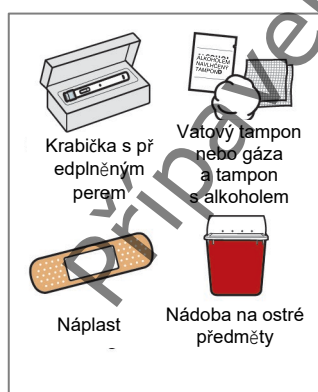
Příprava k podání injekce

1. Připravte si pomocný materiál k podání injekce.

- Připravte čistý rovný povrch, například stůl nebo pracovní desku, na dobře osvětleném místě.
- Vyjměte z chladničky 1 krabičku s předplněným perem.
- Ujistěte se, že máte tento pomocný materiál (viz **obrázek B**):
 - krabičku s předplněným perem

V balení nejsou obsaženy:

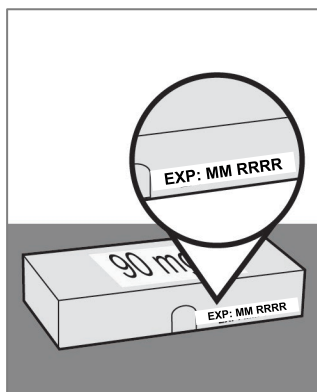
- vatový tampon nebo gáza
- tampon navlhčený alkoholem
- náplast
- nádoba na ostré předměty



Obrázek B

2. Zkontrolujte datum použitelnosti na krabičce (viz obrázek C).

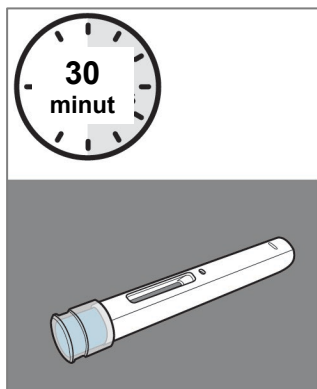
- **Nepoužívejte** léčivý přípravek, pokud uplynula doba použitelnosti. Pokud již doba použitelnosti uplynula, vraťte celé balení do lékárny.



Obrázek C

3. Počkejte 30 minut.

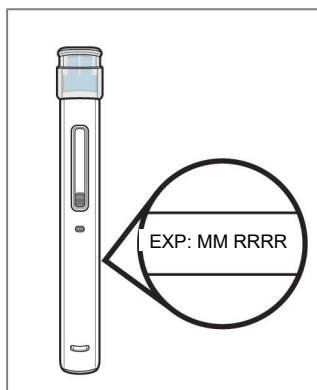
- a. Otevřete krabičku a vyjměte předplněné pero.
- b. Ponechte předplněné pero při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) po dobu asi 30 minut, aby se zahřálo (viz **obrázek D**).
 - Tekutina tak bude mít teplotu příjemnou k podání injekce (pokojovou teplotu).
 - **Neohřívajte** předplněné pero pomocí zdrojů tepla, jako je například horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek D

4. Prohlédněte předplněné pero.

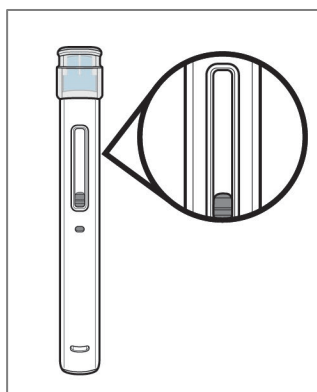
- a. Podívejte se na předplněné pero a ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Qoyvolma) a správnou dávku:
 - Pokud je Vaše dávka 90 mg, budete mít jedno předplněné pero s 90 mg přípravku Qoyvolma.
- b. Podívejte se na předplněné pero a ujistěte se, že není prasklé nebo poškozené.
- c. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněného pera (viz **obrázek E**).
 - Předplněné pero **neprotřepávejte**.
 - Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud:
 - upadlo na tvrdý povrch.
 - prasklo nebo se poškodilo.
 - již uplynulo datum použitelnosti.



Obrázek E

5. Prohlédněte léčivý přípravek.

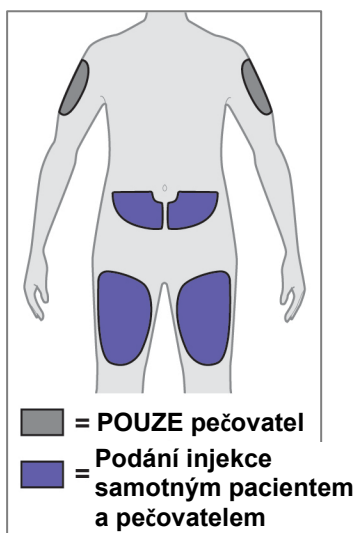
- a. Podívejte se na léčivý přípravek a ověřte si, že je tekutina čirá až slabě opalizující, bezbarvá až světle žlutá (viz **obrázek F**).
 - **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo obsahuje velké částice.
 - V tekutině můžete vidět vzduchové bublinky. To je normální.



Obrázek F

6. Zvolte vhodné místo k podání injekce (viz obrázek G):

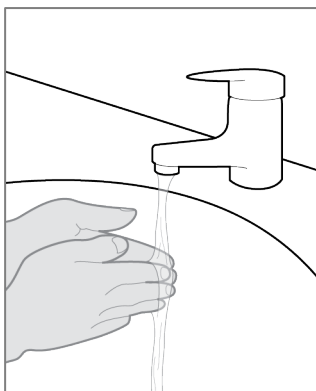
- a. Místa podání injekce:
 - přední horní část stehna.
 - dolní část břicha mimo oblast 5 cm okolo pupku.
 - vnější plocha horní části paže, pokud jste pečovatel.
- **Neaplikujte** injekci do mateřských znamének, jizev, zhmožděných míst ani do oblastí, kde je kůže citlivá, zarudlá, zatvrdlá, nebo je-li kůže narušená. Pokud možno nepoužívejte oblasti kůže se známkami psoriázy.
- **Neaplikujte** injekci přes oděv.
- b. Pro každou novou injekci zvolte jiné místo, ve vzdálenosti alespoň 2,5 cm od místa použitého při poslední injekci.



Obrázek G

7. Umyjte si ruce.

- a. Umyjte si ruce mýdlem a vodou a důkladně je osušte (viz **obrázek H**).



Obrázek H

8. Očistěte místo podání injekce.

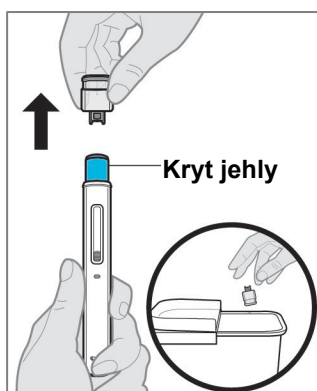
- a. Očistěte místo podání injekce krouživým pohybem tamponem navlhčeným alkoholem (viz **obrázek I**).
- b. Před podáním injekce nechte kůži oschnout.
 - **Nefoukejte** na místo podání injekce, ani se jej před podáním injekce **znovu nedotýkejte**.



Obrázek I

9. Sejměte uzávěr

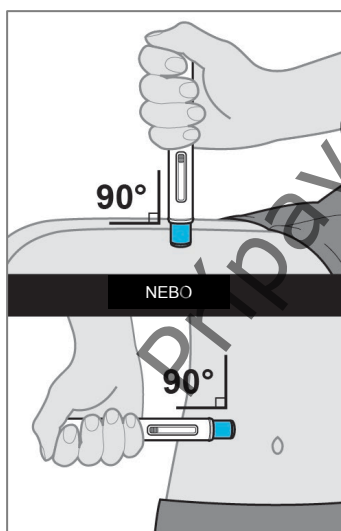
- Předplněné pero podržte jednou rukou za tělo injektoru uzávěrem směřujícím vzhůru. Druhou rukou opatrně uzávěr v přímém směru sejměte (viz **obrázek J**).
 - Uzávěr **nesnímejte**, dokud nebudete připraven(a) k podání injekce.
 - Je normální, pokud uvidíte z jehly uniknout několik kapek tekutiny.
 - Nedotýkejte se** jehly ani krytu jehly. Mohl(a) byste se poranit píchnutím o jehlu, protože jehla je zasunutá uvnitř krytu.
 - Injekci přípravku Qoyvolma si podejte do 5 minut od sejmutí uzávěru.**
 - Uzávěr na předplněné pero **znovu nenasazujte**.
- Uzávěr ihned vyhoďte do nádoby na ostré předměty (viz **krok 14 a obrázek J**).



Obrázek J

10. Přiložte předplněné pero na místo podání injekce.

- Předplněné pero držte tak, abyste viděl(a) na okénko.
- Kůži netiskněte ani nenapínejte a přiložte předplněné pero na místo podání injekce pod úhlem 90 stupňů (viz **obrázek K**).



Obrázek K

11. Aplikujte injekci.

- Předplněné pero přitiskněte **pevně** na kůži. Když podávání injekce začne, uslyšíte první kliknutí a světle fialový píst začne vyplňovat okénko (viz **obrázek L**).
- Stále držte předplněné pero **pevně** na kůži a poslouchajte, až se ozve druhé kliknutí (viz **obrázek L**).
 - Neměňte** polohu předplněného pera po zahájení aplikace injekce.

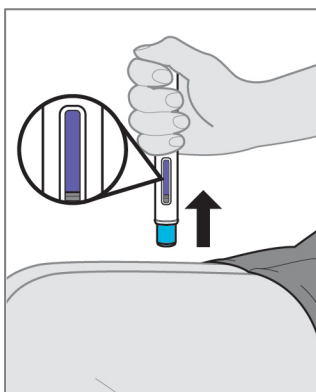
- c. Až uslyšíte druhé kliknutí, stále držte předplněné pero **pevně** na kůži a **pomalu počítejte do 5**; tak se ujistíte, že jste si podal(a) celou dávku.



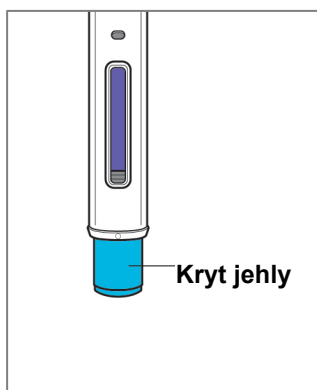
Obrázek L

12. Vytáhněte předplněné pero z místa vpichu.

- Podívejte se na předplněné pero a přesvědčte se, že světle fialový píst s šedou zátkou zcela vyplňuje okénko.
 - Je možné, že v okénku uvidíte šedou zátku. To je normální.
 - Jestliže okénko není zcela vyplněno světle fialovou barvou nebo jestliže se léčivý přípravek stále podává, znamená to, že jste si nepodal(a) celou dávku. Ihned zavolejte zdravotnickému pracovníkovi.
- Vytáhněte předplněné pero z kůže (viz **obrázek M**).
 - Po vytáhnutí předplněného pera z místa vpichu se jehla automaticky zatáhne (viz **obrázek N**). Uzávěr **nenasazujte** zpět na pero.
 - Nepoužívejte** předplněné pero opakovaně.
 - Netřete** místo vpichu.



Obrázek M



Obrázek N

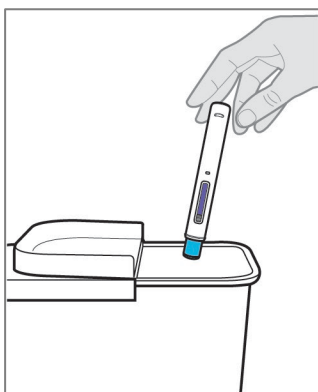
Po podání injekce

13. Ošetření místa vpichu.

- a. Dojde-li ke krvácení, jemně na místo vpichu přitiskněte vatový tampon nebo gázu. Místo vpichu netřete. Podle potřeby přiložte náplast.

14. Likvidace předplněného pera.

- Uzávěr **nenasazujte** zpět na předplněné pero.
- a. Použité předplněné pero vyhodte do nádoby na ostré předměty, jak Vás o tom poučil lékař, zdravotní sestra nebo lékárník (viz **obrázek O**).
- b. Tampony napuštěné alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
- **Nevyhazujte (nelikvidujte)** předplněné pero do domácího odpadu.
 - Jestliže nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít v domácnosti používanou nádobu, která je:
 - vyrobená z odolného plastu,
 - uzavíratelná těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aby ostré předměty nevypadly ven,
 - během používání stabilní a stojí ve svislé poloze,
 - odolná proti úniku tekutin,
 - správně označena upozorněním na nebezpečný odpad uvnitř.



Obrázek O

Přípavek již není registrován