

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

IMULDOSA 130 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ proti interleukínu (IL)-12/23, ktorá vzniká v myších myelómových bunkových líniiach použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocná látka so známym účinkom

Obsah sodíka

Jedna dávka obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg).

Obsah polysorbátu

Jedna jednotka objemu obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80, čo zodpovedá 10,4 mg v jednej 130 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Roztok je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescenčný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Crohnova choroba

Liek IMULDOSA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo na terapiu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa – TNF α bola neadekvátna, alebo došlo k strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek IMULDOSA koncentrát na infúzny roztok je určený na podávanie pod vedením a dozorom lekárov, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Crohnovej choroby. Liek IMULDOSA koncentrát na infúzny roztok sa má použiť iba na intravenóznou indukčnú dávku.

Dávkovanie

Crohnova choroba

Liečba liekom IMULDOSA sa má začať jednorazovou intravenóznou dávkou na základe telesnej hmotnosti. Infúzny roztok sa má skladať z počtu injekčných liekoviek lieku IMULDOSA 130 mg, ktorý je uvedený v tabuľke 1 (prípravu pozri v časti 6.6).

Tabuľka 1 Úvodné intravenózne dávkovanie lieku IMULDOSA

Telesná hmotnosť pacienta v čase dávkovania	Odporúčaná dávka ^a	Počet injekčných liekoviek lieku IMULDOSA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Približne 6 mg/kg

Prvá subkutánna dávka sa má podať v 8. týždni po intravenózne dávke. Dávkovanie nasledujúcich subkutánných dávok, pozri časť 4.2 v SPC IMULDOSA injekčný roztok (injekčná liekovka) a injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávkovanie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a pečene

Použitie ustekinumabu sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania ohľadne dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu v liečbe Crohnovej choroby u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

IMULDOSA 130 mg je len na intravenózne podanie. Má sa podávať najmenej jednu hodinu. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky závažná aktívna infekcia (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. V klinických štúdiách a v postmarketingovej observačnej štúdii u pacientov so psoriázou sa pozorovali závažné bakteriálne, plesňové a vírusové infekcie u pacientov liečených ustekinumabom (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených ustekinumabom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane reaktívácie tuberkulózy, iné oportúnne bakteriálne infekcie (vrátane atypickej mykobakteriálnej infekcie, listériovej meningitídy, legionelovej pneumónie a nokardiózy), oportúnne plesňové infekcie, oportúnne vírusové infekcie (vrátane encefalitídy spôsobenej herpes simplex 2) a parazitárne infekcie (vrátane očnej formy toxoplazmózy).

Pri zvažovaní použitia lieku IMULDOSA u pacientov s chronickou infekciou alebo s anamnézou rekurentnej infekcie je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.3).

Pred začatím terapie liekom IMULDOSA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. IMULDOSA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3). K liečbe latentnej infekcie tuberkulózy treba pristúpiť pred podaním lieku IMULDOSA. Antituberkulóznú terapiu treba takisto zvážiť pred začatím liečby liekom IMULDOSA u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v minulosti, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby. U pacientov užívajúcich liek IMULDOSA treba počas liečby a po nej starostlivo sledovať známky a symptómy aktívnej tuberkulózy.

Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak sa vyskytnú známky alebo symptómy poukazujúce na infekciu. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, je potrebné pacienta starostlivo sledovať a nesmie sa mu IMULDOSA podávať, kým nie je infekcia vyliečená.

Malignity

Imunosupresíva ako ustekinumab majú potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. U niektorých pacientov, ktorí dostávali ustekinumab v klinických skúšaniach a v postmarketingovej observačnej štúdii u pacientov so psoriázou, sa rozvinuli kutánne a nekutánne malignity (pozri časť 4.8). Riziko malignity môže byť vyššie u pacientov so psoriázou, ktorí boli v priebehu ochorenia liečení inými biologickými liekmi.

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie, do ktorých by boli zaradení pacienti s anamnézou malignity alebo pacienti, u ktorých by liečba pokračovala, ak u nich počas terapie ustekinumabom došlo k vzniku malignity. Preto je potrebné starostlivo zvažovať použitie lieku IMULDOSA u týchto pacientov.

U všetkých pacientov, predovšetkým u pacientov starších ako 60 rokov, u pacientov s predĺženou imunosupresívnou liečbou v anamnéze alebo u pacientov s liečbou PUVA v anamnéze, je potrebné sledovať objavenie rakoviny kože (pozri časť 4.8).

Systémové a respiračné reakcie z precitlivenosti

Systémové

Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, v niektorých prípadoch niekoľko dní po liečbe. Vyskytla sa anafylaxia a angioedém. Ak sa vyskytne anafylaktická alebo iná závažná reakcia z precitlivenosti, je potrebné pristúpiť k náležitej liečbe a liek IMULDOSA vysadiť (pozri časť 4.8).

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických skúšaniach boli pozorované reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaktických reakcií na infúziu. Ak sa spozoruje závažná alebo život ohrozujúca reakcia, má sa začať vhodná liečba a liečba ustekinumabom sa má ukončiť.

Respiračné

Počas používania ustekinumabu po schválení boli hlásené prípady alergickej alveolitídy, eozinofilnej pneumónie a neinfekčnej organizujúcej sa pneumónie. Klinické prejavy zahŕňali kašeľ, dyspnoe a intersticiálne infiltráty po podaní jednej až troch dávok. Závažné dôsledky zahŕňali respiračné zlyhanie a predĺženú hospitalizáciu. Zlepšenie bolo hlásené po ukončení podávania ustekinumabu a v niektorých prípadoch tiež po podaní kortikosteroidov. V prípade, že bola vylúčená infekcia a diagnóza bola potvrdená, ukončíte liečbu ustekinumabom a začnite vhodnú liečbu (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne príhody

U pacientov so psoriázou, ktorí dostávali ustekinumab v postmarketingovej observačnej štúdii boli pozorované kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody. Počas liečby ustekinumabom sa majú pravidelne hodnotiť rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení.

Očkovania

Odporúča sa nepodávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) súčasne s liekom IMULDOSA. Špeciálne klinické štúdie s účasťou pacientov, ktorí nedávno

dostali živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny, sa neuskutočnili. K dispozícii nie sú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených ustekinumabom. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia liekom IMULDOSA nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Indikujúci lekári sa majú oboznámiť so súhrnmi charakteristických vlastností lieku pre špecifické vakcíny pre podrobnejšie informácie a pokyny o súbežnom používaní imunosupresív po očkovaní.

Podávanie živých vakcín (ako je BCG vakcína) deťom vystaveným ustekinumabu *in utero* sa neodporúča počas dvanástich mesiacov po narodení alebo dovtedy, kým nie sú hladiny ustekinumabu v sére detí nedetegovateľné (pozri časti 4.5 a 4.6). Ak existuje jasný klinický prínos pre konkrétne dieťa, môže sa zvážiť podanielivej vakcíny v skoršom čase, ak sú hladiny ustekinumabu v sére dieťaťa nedetegovateľné.

Pacienti liečení liekom IMULDOSA môžu súbežne dostať inaktivované alebo mŕtve vakcíny.

Dlhodobá liečba ustekinumabom nepotláča humorálnu imunitnú odpoveď na pneumokokovú polysacharidovú alebo tetanovú vakcínu (pozri časť 5.1).

Súbežná imunosupresívna liečba

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu. V štúdiách s Crohnovou chorobou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu. Je potrebné starostlivo zvážiť súbežné podávanie iných imunosupresív a lieku IMULDOSA alebo prechod na túto terapiu z iného imunosupresívneho biologického liečiva (pozri časť 4.5).

Imunoterapia

Ustekinumab sa nehodnotil u pacientov, ktorí podstúpili alergénovú imunoterapiu. Nie je známe, či ustekinumab môže mať vplyv na alergénovú imunoterapiu.

Vážne ochorenia kože

U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída (pozri časť 4.8). U pacientov s ložiskovou psoriázou sa môže v rámci prirodzeného priebehu ich ochorenia vyskytnúť erytrodermálna psoriáza s príznakmi, ktoré môžu byť klinicky na nerozoznanie od exfoliatívnej dermatitídy. V rámci sledovania psoriázy u pacienta si majú lekári pozorne všimnúť príznaky erytrodermálnej psoriázy alebo exfoliatívnej dermatitídy. Ak sa tieto príznaky objavujú, má sa začať vhodná liečba. Liečba liekom IMULDOSA sa má ukončiť, ak existuje podozrenie na reakciu na liek.

Ochorenia súvisiace s lupusom

U pacientov liečených ustekinumabom boli hlásené prípady ochorení súvisiacich s lupusom vrátane kožného lupusu erythematosus a syndrómu podobného lupusu. Ak sa objavia lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, alebo ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Ak sa potvrdí diagnóza ochorenia súvisiaceho s lupusom, ustekinumab sa má vysadiť a má sa začať vhodná liečba.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

U pacientov starších ako 65 rokov, ktorí dostávali ustekinumab, sa v klinických štúdiách so schválenými indikáciami nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti v porovnaní s mladšími pacientmi; počet pacientov starších ako 65 rokov však nie je dostatočný na to, aby sa dalo určiť, či odpovedajú na liečbu odlišne ako mladší pacienti. Keďže sa vo všeobecnosti u starších pacientov vyskytujú infekcie vo vyššej miere, liečbe tejto skupiny pacientov treba venovať zvýšenú pozornosť.

Obsah sodíka

IMULDOSA obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. IMULDOSA sa však riedi v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Toto sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka (pozri časť 6.6).

Obsah polysorbátu

IMULDOSA obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80 v jednej jednotke objemu, čo zodpovedá 10,4 mg v jednej 130 mg dávke.

Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek známe alergie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé vakcíny sa nesmú podávať súčasne s liekom IMULDOSA.

Podávanie živých vakcín (ako je BCG vakcína) deťom vystaveným ustekinumabu *in utero* sa neodporúča počas dvanástich mesiacov po narodení alebo dovtedy, kým nie sú hladiny ustekinumabu v sére detí nedetegovateľné (pozri časti 4.4 a 4.6). Ak existuje jasný klinický prínos pre konkrétne dieťa, môže sa zvážiť podanielivej vakcíny v skoršom čase, ak sú hladiny ustekinumabu v sére dieťaťa nedetegovateľné.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. V populačných farmakokinetických analýzach klinických štúdií fázy 3 sa skúmal účinok najčastejšie používaných súčasne podávaných liekov u pacientov so psoriázou (vrátane paracetamolu, ibuprofénu, kyseliny acetylsalicylovej, metformínu, atorvastatínu, levotyroxínu) na farmakokinetiku ustekinumabu. Nezistili sa žiadne náznaky interakcie s týmito súčasne podávanými liekmi. Daná analýza vychádzala zo základu, že najmenej 100 pacientov (> 5 % sledovanej populácie) dostávalo súbežnú liečbu týmito liekmi počas najmenej 90 % z času trvania štúdie. Farmakokinetika ustekinumabu nebola ovplyvnená súbežným užívaním MTX, NSAID, 6-merkaptopurínu, azatioprínu a perorálnych kortikosteroidov u pacientov so psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo predchádzajúcou expozíciou anti-TNF α látkam u pacientov so psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou.

Výsledky štúdie *in vitro* nenaznačujú potrebu úpravy dávky u pacientov, ktorí užívajú zároveň substráty CYP450 (pozri časť 5.2).

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu. V štúdiách s Crohnovou chorobou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 15 týždňov po liečbe.

Gravidita

Údaje zo stredne veľkého počtu prospektívne zozbieraných gravidít po expozícii ustekinumabu so známymi výsledkami vrátane 450 gravidít s expozíciou počas prvého trimestra, nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených malformácií u novorodenca.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri 5.3).

Dostupné klinické skúsenosti sú však obmedzené. Z dôvodu bezpečnosti sa neodporúča užívať liek IMULDOSA počas gravidity.

Ustekinumab prechádza placentou a bol zistený v sére detí narodených pacientkam liečeným ustekinumabom počas gravidity. Klinický vplyv tohto stavu nie je známy, avšak riziko infekcie u detí vystavených ustekinumabu *in utero* môže byť po narodení zvýšené. Podávanie živých vakcín (ako je BCG vakcína) deťom vystaveným *in utero* ustekinumabu sa neodporúča počas dvanástich mesiacov po narodení alebo dovtedy, kým nie sú hladiny ustekinumabu v sére detí nedetegovateľné (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak existuje jasný klinický prínos pre konkrétne dieťa, môže sa zvážiť podanielivej vakcíny v skoršom čase, ak sú hladiny ustekinumabu v sére dieťaťa nedetegovateľné.

Dojčenie

Obmedzené údaje z publikovanej literatúry naznačujú, že ustekinumab sa vylučuje do ľudského materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Nie je známe, či sa ustekinumab po požití systémovo absorbuje. Vzhľadom na potenciál pre vznik nežiaducich reakcií spôsobených ustekinumabom u dojčiat je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe, alebo či prerušiť terapiu liekom IMULDOSA so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos terapie liekom IMULDOSA pre pacientku.

Fertilita

Vplyv ustekinumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IMULDOSA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 5 %) v kontrolovaných obdobiach klinických štúdií psoriázy, psoriatickej artritídy a Crohnovej choroby s ustekinumabom u dospelých boli nazofaryngitída a bolesť hlavy. Väčšinou sa považovali za ľahké a nevyžadovali si prerušenie liečby v štúdií. Najzávažnejšia nežiaduca reakcia, ktorá bola hlásená pre ustekinumab, je závažná reakcia z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.4). Celkový bezpečnostný profil bol u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nižšie uvedené údaje o bezpečnosti odrážajú expozíciu ustekinumabu u dospelých v 14 štúdiách fázy 2 a 3 s účasťou 6 709 pacientov (4 135 so psoriázou a/alebo psoriatickou artritídou a 1 749 s Crohnovou chorobou). Toto zahŕňa expozíciu ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií počas najmenej 6 mesiacov alebo 1 roka (4 577 a 3 253 pacientov v tomto poradí so psoriázou, psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou) a expozíciu počas najmenej 4 alebo 5 rokov (1 482 a 838 pacientov so psoriázou, v tomto poradí).

Tabuľka 2 obsahuje zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na psoriázu, psoriatickú artritídu a Crohnovu chorobu u dospelých, ako aj nežiaducich účinkov hlásených z postmarketingových skúseností. Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia: nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté: infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, sinusitída Menej časté: celulitída, infekcia zubov, herpes zoster, infekcia dolných dýchacích ciest, vírusová infekcia horných dýchacích ciest, vulvovaginálna mykotická infekcia
Poruchy imunitného systému	Menej časté: reakcie z precitlivenosti (vrátane vyrážky, žihľavky) Zriedkavé: závažné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie, angioedému)
Psychické poruchy	Menej časté: depresia
Poruchy nervového systému	Časté: závraty, bolesti hlavy Menej časté: ochrnutie tváre
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: orofaryngeálna bolesť Menej časté: upchaný nos Zriedkavé: alergická alveolitída, eozinofilná pneumónia Veľmi zriedkavé: Organizujúca sa pneumónia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: hnačka, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: svrbenie Menej časté: pustulárna psoriáza, odlupovanie kože, akné Zriedkavé: exfoliatívna dermatitída, hypersenzitívna vaskulitída Veľmi zriedkavé: bulózny pemfigoid, kožný lupus erythematosus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: bolesti chrbta, myalgia, artralgia Veľmi zriedkavé: syndróm podobný lupusu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté: únava, erytém v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste podania injekcie Menej časté: reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane hemorágie, hematómu, zatvrdnutia, opuchu a svrbenia), asténia

* Pozri časť 4.4, Systémové a respiračné reakcie z precitlivenosti.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou bola miera prípadov infekcie alebo závažnej infekcie podobná medzi pacientmi liečenými ustekinumabom a pacientmi, ktorí dostávali placebo. V placebom kontrolovanej časti týchto klinických štúdií bola miera prípadov infekcie 1,36 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom a 1,34 u pacientov dostávajúcich placebo. Závažné infekcie sa vyskytli v miere 0,03 na pacientorok sledovania v skupine chorých, ktorým sa podával ustekinumab (30 závažných infekcií z 930 pacientorokov sledovania), a 0,03 v skupine chorých dostávajúcich placebo (15 závažných infekcií z 434 pacientorokov sledovania) (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou, ktoré predstavujú 11 581 pacientorokov expozície u 6 709 pacientov, bol medián sledovania 1,0 roka; 1,1 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami a 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou. Miera prípadov infekcií bola 0,91 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom a miera závažných infekcií bola 0,02 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom (199 závažných infekcií z 11 581 pacientorokov sledovania)

a k hláseným závažným infekciám patrili pneumónia, análny absces, celulitída, divertikulitída, gastroenteritída a vírusové infekcie.

V klinických štúdiách u pacientov s latentnou tuberkulózou, ktorí boli súčasne liečení izoniazidom, sa tuberkulóza nerozvinula.

Malignity

V placebom kontrolovanej časti klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou bol výskyt malignít s výnimkou nemelanómových kožných nádorov 0,11 na 100 pacientorokov sledovania u chorých liečených ustekinumabom (1 pacient z 929 pacientorokov sledovania) v porovnaní s 0,23 u pacientov, ktorí dostávali placebo (1 pacient zo 434 pacientorokov sledovania). Výskyt nemelanómových kožných nádorov bol 0,43 na 100 pacientorokov sledovania u chorých liečených ustekinumabom (4 pacienti z 929 pacientorokov sledovania) v porovnaní s 0,46 u pacientov dostávajúcich placebo (2 pacienti z 433 pacientorokov sledovania).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou, ktoré predstavujú 11 561 pacientorokov expozície u 6 709 pacientov, bol medián sledovania 1,0 roka; 1,1 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami a 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou. Malignity s výnimkou nemelanómovej rakoviny kože boli hlásené u 62 pacientov z 11 561 pacientorokov sledovania (incidencia 0,54 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom). Výskyt malignít hlásených u pacientov liečených ustekinumabom bol porovnateľný s výskytom predpokladaným v bežnej populácii (štandardizovaná miera incidencie = 0,93 [95 % interval spoľahlivosti: 0,71; 1,20], upravené podľa veku, pohlavia a rasy). Najčastejšie pozorované malignity, iné ako nemelanómová rakovina kože, boli rakovina prostaty, rakovina kolorekta, melanóm a rakovina prsníka. Incidencia nemelanómovej rakoviny kože bola 0,49 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom (56 pacientov z 11 545 pacientorokov sledovania). Pomer pacientov s bazocelulárnym verzus skvamocelulárnym karcinómom kože (3 : 1) je porovnateľný s pomerom predpokladaným vo všeobecnej populácii (pozri časť 4.4).

Reakcie z precitlivenosti a reakcie na infúziu

V úvodných (indukčných) štúdiách s Crohnovou chorobou neboli po jednorazovej intravenózne dávke hlásené žiadne prípady anafylaxie ani iných závažných reakcií súvisiacich s infúziou. V týchto štúdiách 2,2 % zo 785 placebom liečených pacientov a 1,9 % zo 790 pacientov liečených odporúčanou dávkou ustekinumabu hlásilo nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli počas infúzie alebo do jednej hodiny po nej. Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaktických reakcií na infúziu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 6 rokov a starší s ložiskovou psoriázou

Bezpečnosť ustekinumabu bola sledovaná v dvoch štúdiách fázy 3 u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Prvá štúdia skúmala 110 pacientov vo veku 12 až 17 rokov liečených počas až 60 týždňov a druhá štúdia skúmala 44 pacientov vo veku 6 až 11 rokov liečených počas až 56 týždňov. Vo všeobecnosti boli nežiaduce udalosti hlásené v týchto dvoch štúdiách s údajmi o bezpečnosti do až 1 roka podobné ako udalosti pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa podávali intravenózne jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta

sledovať akékoľvek známky alebo symptómy nežiaducich účinkov a bezodkladne začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory interleukínov, ATC kód: L04AC05.

IMULDOSA je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ , ktorá sa viaže so špecifitou na spoločnú p40 podjednotku proteínu humánnych cytokínov interleukín (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje bioaktivitu humánnych IL-12 a IL-23 tak, že zabráňuje p40 naviazať sa na receptor proteínu IL-12R β 1 s expresiou na povrchu imunitných buniek. Ustekinumab sa nemôže viazať na IL-12 alebo IL-23, ktoré sa už naviazali na bunkové povrchové receptory IL-12R β 1. Je preto nepravdepodobné, že by ustekinumab mohol prispievať ku komplementácii alebo cytotoxicite buniek s receptormi IL-12 a/alebo IL-23. IL-12 a IL-23 sú heterodimerické cytokíny vylučované bunkami aktivovanými antigénmi, ako sú makrofágy a dendritické bunky, a oba cytokíny sa podieľajú na imunitnej funkcii; IL-12 aktivuje „prirodzených zabíjačov“ (NK, z angl. natural killer) bunky a vedie k diferenciácii CD4⁺ T buniek smerom k fenotypu Th1 (T helper 1), IL-23 aktivuje dráhu Th17 (T helper 17). Neprimerané regulovanie IL 12 a IL 23 sa však spájalo s imunitou sprostredkovanými ochoreniami, ako napríklad psoriáza, psoriatická artritída a Crohnova choroba.

Naviazaním na spoločnú p40 podjednotku IL-12 a IL-23 môže ustekinumab vyvíjať svoj klinický účinok na psoriázu, psoriatickú artritídu a Crohnovu chorobu prostredníctvom prerušenia cytokínových dráh Th1 a Th17, ktoré sú dôležité pre patológiu týchto ochorení.

U pacientov s Crohnovou chorobou viedla liečba ustekinumabom k zníženiu hodnôt zápalových markerov vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu počas indukčnej fázy. Toto zníženie sa počas udržiavacej fázy zachovalo. Hodnoty CRP boli hodnotené počas predĺženej štúdie a zníženie pozorované počas udržiavacej fázy sa zachovalo do 252. týždňa.

Imunizácia

V priebehu dlhodobého predĺženia druhej štúdie psoriázy (PHOENIX 2) došlo u dospelých pacientov liečených ustekinumabom najmenej 3,5 roka k podobným protilátkovým odpovediam na pneumokokovú polysacharidovú ako aj na tetanovú vakcínu, ako u sledovanej skupiny s nesystematicky liečenou psoriázou. Podobné podiely dospelých pacientov rozvinuli ochranné hladiny anti-pneumokokových a anti-tetanových protilátok a titre protilátok boli u pacientov liečených ustekinumabom a u sledovaných pacientov podobné.

Klinická účinnosť

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných multicentrických štúdiách u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (skóre CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývoj predstavovali dve 8-týždňové indukčné štúdie s intravenóznym podaním (UNITI-1 a UNITI-2), po ktorých nasledovala 44 týždňov trvajúca randomizovaná štúdia so subkutánnym podávaním (IM-UNITI), sledujúca udržanie účinku u pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v indukčných štúdiách, čo celkovo predstavovalo 52 týždňov liečby.

Indukčné štúdie zahŕňali 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch indukčných štúdiách bol podiel jedincov s klinickou odpoveďou

(definovanou ako zníženie skóre CDAI o ≥ 100 bodov) v 6. týždni. V oboch štúdiách boli údaje o účinnosti zbierané a analyzované až do 8. týždňa. Súbežné dávky perorálnych kortikosteroidov, imunomodulátorov, aminosalicylátov a antibiotík boli povolené a 75 % pacientov naďalej dostávalo najmenej jeden z týchto liekov. V oboch štúdiách boli pacienti randomizovaní na jednorazové intravenózne podanie buď odporúčanej odstupňovanej dávky približne 6 mg/kg (pozri tabuľku 1, časť 4.2), fixnej dávky 130 mg ustekinumabu alebo placebo v 0. týždni.

Pacienti v UNITI-1 na predchádzajúcej anti-TNF α terapii zlyhali alebo ju netolerovali. Približne 48 % pacientov zlyhalo na 1 predchádzajúcej anti-TNF α terapii a 52 % zlyhalo na 2 alebo 3 predchádzajúcich anti-TNF α terapiách. V tejto štúdii 29,1 % pacientov nedosiahlo dostačujúcu úvodnú odpoveď (primárni non-respondéri), 69,4 % odpovedalo, ale odpoveď neudržalo (sekundárni non-respondéri) a 36,4 % netolerovalo anti-TNF α terapiu.

Pacienti v UNITI-2 zlyhali aspoň na jednej konvenčnej terapii, vrátane kortikosteroidov alebo imunomodulátorov, a buď predtým nedostali anti-TNF- α terapiu (68,6 %), alebo anti-TNF α terapiu predtým dostali, ale na nej nezlyhali (31,4 %).

V oboch štúdiách UNITI-1 a UNITI-2 bol významne vyšší podiel pacientov s klinickou odpoveďou a remisiou v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 3). Klinická odpoveď a remisia boli významné už od 3. týždňa u pacientov liečených ustekinumabom a ďalej sa zlepšovali do 8. týždňa. V týchto indukčných štúdiách bola účinnosť vyššia a lepšie udržateľná v skupine s odstupňovanou dávkou v porovnaní so skupinou so 130 mg dávkou, a preto sa odstupňované dávkovanie odporúča pre intravenóznou indukčnú dávku.

Tabuľka 3: Indukcia klinickej odpovede a remisie v UNITI-1 a UNITI-2

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

Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150; klinická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre CDAI minimálne o 100 bodov alebo ako stav klinickej remisie.

Odpoveď 70 bodov je definovaná ako zníženie skóre CDAI minimálne o 70 bodov.

* Zlyhania na anti-TNF α

** Zlyhania na konvenčných terapiách

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržiavacia štúdia (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 100 bodov v 8. týždni indukcie s ustekinumabom v štúdiách UNITI-1 a UNITI-2. Pacienti boli randomizovaní na subkutánny udržiavací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov, 90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov alebo placebo počas 44 týždňov (odporúčané udržiavacie dávkovanie, pozri časť 4.2 v SPC IMULDOSA injekčný roztok (injekčná liekovka) a injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke).

Významne vyššie podiely pacientov udržali klinickú remisiu a odpoveď v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní so skupinou s placebom v 44. týždni (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Udržanie klinickej odpovede a remisie v IM-UNITI (44. týždeň; 52 týždňov od podania indukčnej dávky)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov N = 129 [†]
Klinická remisia	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpoveď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remisia bez kortikosteroidov	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remisia u pacientov:			
v remisii na začiatku udržiavacej liečby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
ktorí boli zaradení zo štúdie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
ktorí neboli doteraz liečení anti-TNF α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
ktorí pristúpili zo štúdie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150; klinická odpoveď je definovaná ako zníženie CDAI minimálne o 100 bodov alebo ako stav klinickej remisie.

* Skupina s placebom sa skladala z pacientov, ktorí odpovedali na ustekinumab a boli randomizovaní na placebo na začiatku udržiavacej liečby.

[†] Pacienti so 100 bodovou klinickou odpoveďou na ustekinumab na začiatku udržiavacej liečby.

[‡] Pacienti, ktorí zlyhali na konvenčnej terapii, ale nie na anti-TNF α terapii.

[§] Pacienti, ktorí sú anti-TNF α refraktórni/intolerantní.

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálne významné (p < 0,05)

V IM-UNITI, 29 zo 129 pacientov si neudržalo odpoveď na ustekinumab, keď boli liečení každých 12 týždňov a mali povolenú úpravu dávky tak, aby dostávali ustekinumab každých 8 týždňov. Strata odpovede bola definovaná ako skóre CDAI $\geq$ 220 bodov a zvýšenie o 100 bodov oproti skóre CDAI pri vstupe do štúdie. U týchto pacientov bola klinická remisia dosiahnutá v prípade 41,4 % pacientov 16 týždňov po úprave dávky.

Pacienti, ktorí nezaznamenali klinickú odpoveď na indukciu ustekinumabu v 8. týždni indukčných štúdií UNITI-1 a UNITI-2 (476 pacientov), boli zaradení do nerandomizovanej časti udržiavacej štúdie (IM-UNITI) a dostávali celý čas 90 mg subkutánnu injekciu ustekinumabu. O osem týždňov neskôr dosiahlo 50,5 % pacientov klinickú odpoveď a pokračovalo v užívaní udržiavacieho dávkovania každých 8 týždňov; spomedzi týchto pacientov s pokračujúcim udržiavacím dávkovaním si väčšina udržala odpoveď (68,1 %) a dosiahla remisiu (50,2 %) v 44. týždni, t. j. v podieloch, ktoré boli podobné ako u pacientov, ktorí pôvodne odpovedali na indukciu ustekinumabu.

Zo 131 pacientov, ktorí odpovedali na indukciu ustekinumabu a boli randomizovaní do skupiny s placebom na začiatku udržiavacej štúdie, 51 následne stratilo odpoveď a dostávalo 90 mg ustekinumabu subkutánne každých 8 týždňov. Väčšina pacientov, ktorá stratila odpoveď a vrátila sa k ustekinumabu tak urobila do 24 týždňov od indukčnej infúzie. Z týchto 51 pacientov 70,6 % dosiahlo klinickú odpoveď a 39,2 % dosiahlo klinickú remisiu 16 týždňov po podaní prvej subkutánnej dávky ustekinumabu.

V IM-UNITI boli pacienti, ktorí dokončili štúdiu až do 44. týždňa, vhodní na pokračovanie v liečbe v predĺženej štúdiu. Spomedzi 567 pacientov, ktorí boli zaradení a liečení ustekinumabom v predĺženej štúdiu, boli klinická remisia a odpoveď zvyčajne udržiavané do 252. týždňa u pacientov, ktorí zlyhali na TNF terapiách ako aj u tých, ktorí zlyhali na konvenčných terapiách.

V predĺžení tejto štúdie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká po 5 rokoch liečby u pacientov s Crohnovou chorobou.

Endoskopia

V podštúdiu sa hodnotil endoskopický vzhľad sliznice u 252 pacientov s vhodnou východiskovou endoskopickou aktivitou ochorenia. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena oproti východiskovému skóre SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), zloženému skóre hodnotiacemu 5 ileo-kolonických segmentov na prítomnosť/veľkosť vredov, podiel povrchu sliznice pokrytej vredmi, podiel povrchu sliznice postihnutej akýmkoľvek inými léziami a prítomnosť/typ zúženia/striktúr. V 8. týždni bola po jednorazovej intravenózne indukčnej dávke zmena v SES-CD skóre väčšia v skupine s ustekinumabom ($n = 155$, priemerná zmena = $-2,8$) ako v skupine s placebom ($n = 97$, priemerná zmena = $-0,7$, $p = 0,012$).

Odpoveď fistuly

V podskupine pacientov so secernujúcou fistulou v úvode (8,8 %; $n = 26$), 12/15 (80 %) ustekinumabom liečených pacientov dosiahlo odpoveď fistuly v priebehu 44 týždňov (definovaná ako ≥ 50 % zníženie oproti východiskovému stavu v indukčnej štúdiu v počte secernujúcich fistúl) v porovnaní s 5/11 (45,5 %) dostávajúcimi placebo.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola posúdená na základe dotazníkov Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) a SF-36. V 8. týždni prejavovali pacienti dostávajúci ustekinumab štatisticky významne väčšie a klinicky významnejšie zlepšenia na celkovom skóre IBDQ a SF-36 Mental Component Summary Score v oboch štúdiách UNITI-1 a UNITI-2, a SF-36 Physical Component Summary Score v UNITI-2, pri porovnaní s placebom. Tieto zlepšenia boli všeobecne lepšie udržateľné u pacientov liečených ustekinumabom v štúdiu IM-UNITI až do 44. týždňa pri porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím bolo všeobecne udržané počas predĺženia do 252. týždňa.

Imunogenita

Počas liečby ustekinumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti ustekinumabu a väčšina z nich sú neutralizujúce protilátky. Tvorba protilátok proti ustekinumabu je spojená so zvýšeným klírensom ustekinumabu u pacientov s Crohnovou chorobou. Nebola pozorovaná znížená účinnosť. Neexistuje jasná korelácia medzi prítomnosťou protilátok proti ustekinumabu a výskytom reakcií v mieste vpichu injekcie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ustekinumabom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre Crohnovu chorobu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní odporúčanej intravenózne indukčnej dávky bol medián maximálnej koncentrácie ustekinumabu v sére pozorovaný 1 hodinu po infúzii u pacientov s Crohnovou chorobou 126,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distribúcia

Medián distribučného objemu počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní pacientom so psoriázou sa pohyboval v rozsahu od 57 do 83 ml/kg .

Biotransformácia

Presná metabolická dráha ustekinumabu nie je známa.

Eliminácia

Medián systémového klírensu (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní sa u pacientov so psoriázou pohyboval v rozsahu od 1,99 do 2,34 ml/deň/kg . Medián polčasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu bol približne 3 týždne u pacientov Crohnovou chorobou, psoriázou a/alebo psoriatickou artritídou, v rozsahu od 15 do 32 dní počas všetkých štúdií zameraných na psoriázu a psoriatickú artritídu.

Linearita dávky

U pacientov so psoriázou sa systémová expozícia ustekinumabu ($C_{\max}$ a AUC) zvyšovala proporcionálne v závislosti na dávke po jednorazovom intravenóznom podaní v rozsahu dávok od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetické údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie sú k dispozícii.

Neuskutočnili sa žiadne špeciálne štúdie s intravenóznym ustekinumabom so staršími ľuďmi alebo s pediatrickými pacientmi.

U pacientov s Crohnovou chorobou bola variabilita klírensu ustekinumabu ovplyvnená telesnou hmotnosťou, hladinou albumínu v sére, pohlavím a úrovňou protilátok proti ustekinumabu, pričom telesná hmotnosť bol hlavný kovariát ovplyvňujúci distribučný objem. Okrem toho pri Crohnovej chorobe bol klírens ovplyvnený C-reaktívnym proteínom, úrovňou zlyhania antagonistov TNF a rasou (ázijská rasa oproti neázijskej rase). Vplyv týchto kovariátov bol v rozmedzí $\pm 20\%$ typickej alebo referenčnej hodnoty príslušného PK parametra, takže úprava dávky nie je pre tieto kovariáty potrebná. Súbežné používanie imunomodulátorov nemalo významný vplyv na dispozíciu ustekinumabu.

Regulovanie enzýmov CYP450

Účinky IL-12 alebo IL-23 na reguláciu enzýmov CYP450 boli hodnotené v *in vitro* štúdií na ľudských hepatocytoch, čo preukázalo, že IL-12 a/alebo IL-23 v sérových koncentráciách 10 ng/ml nemenia aktivitu ľudských enzýmov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4; pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní a vývojovej a reprodukčnej toxicity, vrátane farmakologického hodnotenia bezpečnosti, neodhalili žiadne osobitné riziko (napr. orgánovej toxicity) pre ľudí. V štúdiách vývojovej a reprodukčnej toxicity na makakoch sa nepozorovali ani nežiaduce účinky na fertilitu samcov, ani vrodené chyby alebo vývojová toxicita. Takisto sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samic pri použití analogickej protilátky proti IL-12/23 na myšiach.

Hladiny dávok v štúdiách na zvieratách boli približne až 45-násobne vyššie než je najvyššia ekvivalentná dávka určená na podanie pacientom so psoriázou a výsledné vrcholové sérové koncentrácie u opíc boli viac než 100-násobne vyššie než koncentrácia pozorovaná u ľudí.

Štúdie karcinogenity sa s ustekinumabom neuskutočnili vzhľadom na absenciu vhodných modelov na protilátku s neskríženou reaktivitou voči IL-12/23 p40 u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

disodná soľ kyseliny etyléndiamín-tetraoctovej (EDTA), dihydrát (E385)

L-histidín

L-histidínium-chlorid, monohydrát

L-metionín

polysorbát 80 (E433)

sacharóza

voda, na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. IMULDOSA sa má iba riediť roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). IMULDOSA sa nemá podávať v tej istej intravenóznei linke súbežne s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Po zriedení bola chemická a fyzikálna stabilita počas používania (in-use) preukázaná počas 24 hodín pri 23 °C - 27 °C alebo 7 dní pri 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepodá ihneď, čas a podmienky uchovávaní pred použitím sú v zodpovednosti užívateľa a normálne by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

26 ml sterilného roztoku v 30 ml injekčnej liekovke zo skla typu I uzavretej gumovou zátkou obalenou butylom. V jednom balení je jedna injekčná liekovka s liekom IMULDOSA.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Roztok v injekčnej liekovke s liekom IMULDOSA sa nemá pretrepávať. Pred podaním treba roztok vizuálne skontrolovať, či nevidno pevné častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescenný. Liek sa nemá použiť, ak roztok zmenil farbu alebo je mútny, alebo ak sú prítomné cudzorodé pevné častice.

Riedenie

Liek IMULDOSA koncentrát na infúzny roztok musí byť zriedený a pripravený zdravotníckym pracovníkom použitím aseptickí techniky.

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek lieku IMULDOSA na základe hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2, tabuľka 1). Jedna 26 ml injekčná liekovka lieku IMULDOSA obsahuje 130 mg ustekinumabu. Použite len kompletne injekčné liekovky lieku IMULDOSA.
2. Z 250 ml infúzneho vaku odoberte a potom zlikvidujte objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) rovnajúci sa objemu lieku IMULDOSA, ktorý sa má pridať (odstráňte 26 ml chloridu sodného na každú potrebnú injekčnú liekovku lieku IMULDOSA, pri 2 injekčných liekovkách – odstráňte 52 ml, pri 3 injekčných liekovkách – odstráňte 78 ml, pri 4 injekčných liekovkách – odstráňte 104 ml).
3. Odoberte 26 ml lieku IMULDOSA z každej potrebnej injekčnej liekovky a pridajte ich do 250 ml infúzneho vaku. Konečný objem v infúznom vaku má byť 250 ml. Jemne pomiešajte.
4. Pred podaním vizuálne skontrolujte zriedený roztok. Nepoužite ho, ak spozorujete viditeľné nepriehľadné častice, sfarbenie alebo cudzie častice.
5. Zriedený roztok podávajte počas najmenej jednej hodiny. Po zriedení sa má podanie infúzie dokončiť do 24 hodín od zriedenia v infúznom vaku.

6. Použite len infúzny set s in-line sterilným nepyrogénnym filtrom s nízkou väzbou bielkovín (veľkosť pórov 0,2 mikrometra).
7. Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/24/1872/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12 december 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

IMULDOSA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

IMULDOSA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

IMULDOSA 45 mg roztok naplnený v injekčnej striekačke

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

IMULDOSA 90 mg roztok naplnený v injekčnej striekačke

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1κ proti interleukínu (IL)-12/23, ktorá vzniká v myších myelómových bunkových líniiach použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna jednotka objemu obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80, čo zodpovedá 0,02 mg v jednej 45 mg dávke.

Jedna jednotka objemu obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80, čo zodpovedá 0,04 mg v jednej 90 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

IMULDOSA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke (injekčný roztok)

IMULDOSA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke (injekčný roztok)

Roztok je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescenčný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza

Liek IMULDOSA je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, metotrexátu (MTX) alebo PUVA (psolaren a ultrafialové žiarenie pásma A), prípadne sú im takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú (pozri časť 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Liek IMULDOSA je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u detských a adolescentných pacientov od 6 rokov a starších, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní alebo netolerujú iné systémové terapie alebo fototerapie (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída (PsA)

Liek IMULDOSA, v monoterapii alebo v kombinácii s MTX, je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, ak nebola odpoveď na predchádzajúcu nebiologickú liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (DMARD, z angl. disease-modifying anti-rheumatic drug) dostatočná (pozri časť 5.1).

Crohnova choroba

Liek IMULDOSA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo na terapiu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa - TNF α bola neadekvátna, alebo došlo k strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek IMULDOSA je určený na podávanie pod vedením a dozorom lekárov, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ochorení, na ktoré je liek IMULDOSA indikovaný.

Dávkovanie

Ložisková psoriáza

Odporúčané dávkovanie lieku IMULDOSA je úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne, po čom nasleduje dávka 45 mg o 4 týždne neskôr, a potom sa liek podáva každých 12 týždňov.

U pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie.

Pacienti s telesnou hmotnosťou > 100 kg

Pacientom s telesnou hmotnosťou > 100 kg sa podáva úvodná dávka 90 mg subkutánne, po čom nasleduje dávka 90 mg o 4 týždne neskôr, a potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U týchto pacientov sa zistilo, že je účinná aj dávka 45 mg. Napriek tomu dávka 90 mg bola účinnejšia (pozri časť 5.1, tabuľka 3).

Psoriatická artritída (PsA)

Odporúčané dávkovanie lieku IMULDOSA je úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne, po ktorej nasleduje 45 mg dávka o 4 týždne neskôr, a potom každých 12 týždňov. U pacientov s hmotnosťou > 100 kg sa môže prípadne použiť dávka 90 mg.

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do 28. týždňa, treba zvážiť prerušenie liečby.

Starší ľudia (vo veku $\geq$ 65 rokov)

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávkovanie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a pečene

Použitie ustekinumabu sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania ohľadne dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov alebo u detí so psoriatickou artritídou mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov (6 rokov a viac)

Odporúčaná dávka lieku IMULDOSA pre pediatrickú populáciu s telesnou hmotnosťou vyššou ako 60 kg je uvedená nižšie (tabuľka 1). IMULDOSA sa má podať v 0. a 4. týždni, a potom každých 12 týždňov.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka lieku IMULDOSA pre psoriázu u pediatrických pacientov

Telesná hmotnosť v čase dávkovania	Odporúčaná dávka
< 60 kg*	-
≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg
* Liek IMULDOSA nie je k dispozícii pre pacientov, ktorí vyžadujú nižšiu ako plnú 45 mg dávku. Ak je vyžadovaná iná dávka, majú sa použiť iné lieky obsahujúce ustekinumab, ktoré takúto možnosť ponúkajú.	

Pre liek IMULDOSA neexistuje žiadna forma dávky, ktorá by u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg umožňovala dávkovanie podľa telesnej hmotnosti. U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg má byť dávkovanie presne stanovené na základe mg/kg s použitím iného lieku obsahujúceho ustekinumab, 45 mg injekčný roztok v injekčných liekovkách, ktorý poskytuje dávkovanie podľa telesnej hmotnosti.

U pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie.

Crohnova choroba

V liečebnom režime sa prvá dávka lieku IMULDOSA podáva intravenózne. Dávkovanie pri režime intravenózneho podávania, pozri časť 4.2 v SPC IMULDOSA 130 mg koncentrát na infúzny roztok.

Prvé subkutánne podanie 90 mg lieku IMULDOSA sa má uskutočniť v 8. týždni po intravenózne dávke. Po tomto sa odporúča dávkovanie každých 12 týždňov.

Pacienti, ktorí nemali primeranú odpoveď v 8. týždni po prvej subkutánnej dávke, môžu v tom čase dostať druhú subkutánnu dávku (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí stratia odpoveď pri dávkovaní každých 12 týždňov, môžu mať prínos zo zvýšenia frekvencie dávkovania na každých 8 týždňov (pozri časť 5.1, časť 5.2).

U pacientov môže byť dávkovanie následne každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov, podľa klinického posúdenia (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nezaznamená žiadny terapeutický prínos do 16 týždňov po i.v. indukčnej dávke alebo 16 týždňov po zmene na udržiavaciu dávku každých 8 týždňov.

Počas liečby liekom IMULDOSA možno pokračovať podávaním imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu liekom IMULDOSA, sa v súlade so štandardmi liečby má znížiť alebo ukončiť používanie kortikosteroidov.

Ak sa pri Crohnovej chorobe terapia preruší, obnovenie liečby so subkutánnym dávkovaním každých 8 týždňov je bezpečné a účinné.

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávkovanie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a pečene

Použitie ustekinumabu sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania ohľadne dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu v liečbe Crohnovej choroby u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

IMULDOSA 45 mg a 90 mg naplnené injekčné striekačky sú určené iba na subkutánnu injekciu. Ak je to možné, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánnu injekcia, môžu liek IMULDOSA podávať pacienti alebo ich ošetrovatelia, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacienta naďalej starostlivo sledovať. Pacientov alebo ich ošetrovateľov treba poučiť, aby podávali predpísané množstvo lieku IMULDOSA podľa návodu uvedenom v písomnej informácii pre používateľa. Zrozumiteľné pokyny o podávaní lieku sú v písomnej informácii pre používateľa.

Pozri časť 6.6, kde sú podrobnejšie informácie o príprave a zaobchádzaní s liekom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky závažná aktívna infekcia (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. V klinických štúdiách a v postmarketingovej observačnej štúdii u pacientov so psoriázou sa pozorovali závažné bakteriálne, plesňové a vírusové infekcie u pacientov liečených ustekinumabom (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených ustekinumabom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane reaktívácie tuberkulózy, iné oportúnne bakteriálne infekcie (vrátane atypickej mykobakteriálnej infekcie, listériovej meningitídy, legionelovej pneumónie a nokardiózy), oportúnne plesňové infekcie, oportúnne vírusové infekcie (vrátane encefalitídy spôsobenej herpes simplex 2) a parazitárne infekcie (vrátane očnej formy toxoplazmózy).

Pri zvažovaní použitia lieku IMULDOSA u pacientov s chronickou infekciou alebo s anamnézou rekurentnej infekcie je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.3).

Pred začatím terapie liekom IMULDOSA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. IMULDOSA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3). K liečbe latentnej infekcie tuberkulózy treba pristúpiť pred podaním lieku IMULDOSA. Antituberkulóznú terapiu treba takisto zvážiť pred začatím liečby liekom IMULDOSA u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v minulosti, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby. U pacientov užívajúcich liek IMULDOSA treba počas liečby a po nej starostlivo sledovať známky a symptómy aktívnej tuberkulózy.

Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak sa vyskytnú známky alebo symptómy poukazujúce na infekciu. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, je potrebné pacienta starostlivo sledovať a nesmie sa mu IMULDOSA podávať, kým nie je infekcia vyliečená.

Malignity

Imunosupresíva ako ustekinumab majú potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. U niektorých pacientov, ktorí dostávali ustekinumab v klinických skúšaníach a v postmarketingovej observačnej štúdii u pacientov so psoriázou, sa rozvinuli kutánne a nekutánne malignity (pozri časť 4.8). Riziko malignity môže byť vyššie u pacientov so psoriázou, ktorí boli v priebehu ochorenia liečení inými biologickými liekmi.

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie, do ktorých by boli zaradení pacienti s anamnézou malignity, alebo pacienti, u ktorých by liečba pokračovala, ak u nich počas terapie ustekinumabom došlo k vzniku malignity. Preto je potrebné starostlivo zvažovať použitie lieku IMULDOSA u týchto pacientov.

U všetkých pacientov, predovšetkým u pacientov starších ako 60 rokov, u pacientov s predĺženou imunosupresívnou liečbou v anamnéze alebo u pacientov s liečbou PUVA v anamnéze, je potrebné sledovať objavenie rakoviny kože (pozri časť 4.8).

Systémové a respiračné reakcie z precitlivenosti

Systémové

Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, v niektorých prípadoch niekoľko dní po liečbe. Vyskytla sa anafylaxia a angioedém. Ak sa vyskytne anafylaktická alebo iná závažná reakcia z precitlivenosti, je potrebné pristúpiť k náležitej liečbe a liek IMULDOSA vysadiť (pozri časť 4.8).

Respiračné

Počas používania ustekinumabu po schválení boli hlásené prípady alergickej alveolitídy, eozinofilnej pneumónie a neinfekčnej organizujúcej sa pneumónie. Klinické prejavy zahŕňali kašeľ, dyspnoe a intersticiálne infiltráty po podaní jednej až troch dávok. Závažné dôsledky zahŕňali respiračné zlyhanie a predĺženú hospitalizáciu. Zlepšenie bolo hlásené po ukončení podávania ustekinumabu a v niektorých prípadoch tiež po podaní kortikosteroidov. V prípade, že bola vylúčená infekcia a diagnóza bola potvrdená, ukončite liečbu ustekinumabom a začnite vhodnú liečbu (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne príhody

U pacientov so psoriázou, ktorí dostávali ustekinumab v postmarketingovej observačnej štúdii boli pozorované kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody. Počas liečby ustekinumabom sa majú pravidelne hodnotiť rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení.

Očkovania

Odporúča sa nepodávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) súčasne s liekom IMULDOSA. Špeciálne klinické štúdie s účasťou pacientov, ktorí nedávno dostali živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny, sa neuskutočnili. K dispozícii nie sú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených ustekinumabom. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia liekom IMULDOSA nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Indikujúci lekári sa majú oboznámiť so súhrnmi charakteristických vlastností lieku pre špecifické vakcíny pre podrobnejšie informácie a pokyny o súbežnom používaní imunosupresív po očkovaní.

Podávanie živých vakcín (ako je BCG vakcína) deťom vystaveným ustekinumabu *in utero* sa neodporúča počas dvanástich mesiacov po narodení alebo dovtedy, kým nie sú hladiny ustekinumabu v sére detí nedetegovateľné (pozri časti 4.5 a 4.6). Ak existuje jasný klinický prínos pre konkrétne dieťa, môže sa zvažiť podanie živej vakcíny v skoršom čase, ak sú hladiny ustekinumabu v sére dieťaťa nedetegovateľné.

Pacienti liečení liekom IMULDOSA môžu súbežne dostať inaktivované alebo mŕtve vakcíny.

Dlhodobá liečba ustekinumabom nepotláča humorálnu imunitnú odpoveď na pneumokokovú polysacharidovú alebo tetanovú vakcínu (pozri časť 5.1).

Súbežná imunosupresívna liečba

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu. V štúdiách s Crohnovou chorobou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu. Je

potrebné starostlivo zvážiť súčasné podávanie iných imunosupresív a lieku IMULDOSA alebo prechod na túto terapiu z iného imunosupresívneho biologického liečiva (pozri časť 4.5).

Imunoterapia

Ustekinumab sa nehodnotil u pacientov, ktorí podstúpili alergénovú imunoterapiu. Nie je známe, či ustekinumab môže mať vplyv na alergénovú imunoterapiu.

Vážne ochorenia kože

U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída (pozri časť 4.8). U pacientov s ložiskovou psoriázou sa môže v rámci prirodzeného priebehu ich ochorenia vyskytnúť erytrodermálna psoriáza s príznakmi, ktoré môžu byť klinicky na nerozoznanie od exfoliatívnej dermatitídy. V rámci sledovania psoriázy u pacienta si majú lekári pozorne všímať príznaky erytrodermálnej psoriázy alebo exfoliatívnej dermatitídy. Ak sa tieto príznaky objavia, má sa začať vhodná liečba. Liečba liekom IMULDOSA sa má ukončiť, ak existuje podozrenie na reakciu na liek.

Ochorenia súvisiace s lupusom

U pacientov liečených ustekinumabom boli hlásené prípady ochorení súvisiacich s lupusom vrátane kožného lupusu erythematosus a syndrómu podobného lupusu. Ak sa objavia lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, alebo ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Ak sa potvrdí diagnóza ochorenia súvisiaceho s lupusom, ustekinumab sa má vysadiť a má sa začať vhodná liečba.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

U pacientov starších ako 65 rokov, ktorí dostávali ustekinumab, sa v klinických štúdiách so schválenými indikáciami nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti v porovnaní s mladšími pacientmi, počet pacientov starších ako 65 rokov však nie je dostatočný na to, aby sa dalo určiť, či odpovedajú na liečbu odlišne ako mladší pacienti. Keďže sa vo všeobecnosti u starších pacientov vyskytujú infekcie vo vyššej miere, liečbe tejto skupiny pacientov treba venovať zvýšenú pozornosť.

Obsah polysorbátu

IMULDOSA obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jednej jednotke objemu, čo zodpovedá 0,02 mg v jednej 45 mg dávke.

IMULDOSA obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 v jednej jednotke objemu, čo zodpovedá 0,04 mg v jednej 90 mg dávke.

Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek známe alergie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé vakcíny sa nesmú podávať súčasne s liekom IMULDOSA.

Podávanie živých vakcín (ako je BCG vakcína) deťom vystaveným ustekinumabu *in utero* sa neodporúča počas dvanástich mesiacov po narodení alebo dovtedy, kým nie sú hladiny ustekinumabu v sére detí nedetegovateľné (pozri časti 4.4 a 4.6). Ak existuje jasný klinický prínos pre konkrétne dieťa, môže sa zvážiť podanie živej vakcíny v skoršom čase, ak sú hladiny ustekinumabu v sére dieťaťa nedetegovateľné.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. V populačných farmakokinetických analýzach klinických štúdií fázy 3 sa skúmal účinok najčastejšie používaných súčasne podávaných liekov u pacientov so psoriázou (vrátane paracetamolu, ibuprofénu, kyseliny acetylsalicylovej, metformínu, atorvastatínu, levotyroxínu) na farmakokinetiku ustekinumabu. Nezistili sa žiadne náznaky interakcie s týmito súčasne podávanými liekmi. Daná analýza vychádzala zo základu, že najmenej 100 pacientov

(> 5 % sledovanej populácie) dostávalo súbežnú liečbu týmito liekmi počas najmenej 90 % z času trvania štúdie. Farmakokinetika ustekinumabu nebola ovplyvnená súbežným užívaním MTX, NSAID, 6-merkaptopurínu, azatioprínu a perorálnych kortikosteroidov u pacientov so psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo predchádzajúcou expozíciou anti-TNF α látkam u pacientov so psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou.

Výsledky štúdie *in vitro* nenaznačujú potrebu úpravy dávky u pacientov, ktorí užívajú zároveň substráty CYP450 (pozri časť 5.2).

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu. V štúdiách s Crohnovou chorobou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 15 týždňov po liečbe.

Gravidita

Údaje zo stredne veľkého počtu prospektívne zozbieraných gravidít po expozícii ustekinumabu so známymi výsledkami vrátane 450 gravidít s expozíciou počas prvého trimestra, nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených malformácií u novorodenca.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri 5.3).

Dostupné klinické skúsenosti sú však obmedzené. Z dôvodu bezpečnosti sa neodporúča užívať liek IMULDOSA počas gravidity.

Ustekinumab prechádza placentou a bol zistený v sére detí narodených pacientkam liečeným ustekinumabom počas gravidity. Klinický vplyv tohto stavu nie je známy, avšak riziko infekcie u detí vystavených ustekinumabu *in utero* môže byť po narodení zvýšené.

Podávanie živých vakcín (ako je BCG vakcína) deťom vystaveným *in utero* ustekinumabu sa neodporúča počas dvanástich mesiacov po narodení alebo dovtedy, kým nie sú hladiny ustekinumabu v sére detí nedetegovateľné (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak existuje jasný klinický prínos pre konkrétne dieťa, môže sa zvážiť podanielivej vakcíny v skoršom čase, ak sú hladiny ustekinumabu v sére dieťaťa nedetegovateľné.

Dojčenie

Obmedzené údaje z publikovanej literatúry naznačujú, že ustekinumab sa vylučuje do ľudského materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Nie je známe, či sa ustekinumab po požití systémovo absorbuje. Vzhľadom na potenciál pre vznik nežiaducich reakcií spôsobených ustekinumabom u dojčiat je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe, alebo či prerušiť terapiu liekom IMULDOSA so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos terapie liekom IMULDOSA pre pacientku.

Fertilita

Vplyv ustekinumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IMULDOSA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 5 %) v kontrolovaných obdobiach klinických štúdií psoriázy, psoriatickej artritídy a Crohnovej choroby s ustekinumabom u dospelých boli nazofaryngitída a bolesť hlavy. Väčšinou sa považovali za ľahké a nevyžadovali si prerušenie liečby v štúdií. Najzávažnejšia nežiaduca reakcia, ktorá bola hlásená pre ustekinumab, je závažná reakcia z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.4). Celkový bezpečnostný profil bol u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nižšie uvedené údaje o bezpečnosti odzrkadľujú expozíciu ustekinumabu u dospelých v 14 štúdiách fázy 2 a 3 s účasťou 6 709 pacientov (4 135 so psoriázou a/alebo psoriatickou artritídou a 1 749 s Crohnovou chorobou). Toto zahŕňa expozíciu ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií počas najmenej 6 mesiacov alebo 1 roka (4 577 a 3 253 pacientov v tomto poradí so psoriázou, psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou) a expozíciu počas najmenej 4 alebo 5 rokov (1 482 a 838 pacientov so psoriázou, v tomto poradí).

Tabuľka 2 obsahuje zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na psoriázu, psoriatickú artritídu a Crohnovu chorobu u dospelých ako aj nežiaducich účinkov hlásených z postmarketingových skúseností. Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia: nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté: infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, sinusitída Menej časté: celulitída, infekcia zubov, herpes zoster, infekcia dolných dýchacích ciest, vírusová infekcia horných dýchacích ciest, vulvovaginálna mykotická infekcia
Poruchy imunitného systému	Menej časté: reakcie z precitlivenosti (vrátane vyrážky, žihľavky) Zriedkavé: závažné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie, angioedému)
Psychické poruchy	Menej časté: depresia
Poruchy nervového systému	Časté: závraty, bolesti hlavy Menej časté: ochrnutie tváre
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: orofaryngeálna bolesť Menej časté: upchaný nos Zriedkavé: alergická alveolitída, eozinofilná pneumónia Veľmi zriedkavé: Organizujúca sa pneumónia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: hnačka, nauzea, vracanie

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: svrbenie Menej časté: pustulárna psoriáza, odlupovanie kože, akné Zriedkavé: exfoliatívna dermatitída, hypersenzitívna vaskulitída Veľmi zriedkavé: bulózny pemfigoid, kožný lupus erythematosus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: bolesti chrbta, myalgia, artralgia Veľmi zriedkavé: syndróm podobný lupusu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté: únava, erytém v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste podania injekcie Menej časté: reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane hemorágie, hematómu, zatvrdnutia, opuchu a svrbenia), asténia

* Pozri časť 4.4, Systémové a respiračné reakcie z precitlivenosti.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou bola miera prípadov infekcie alebo závažnej infekcie podobná medzi pacientmi liečenými ustekinumabom a pacientmi, ktorí dostávali placebo. V placebom kontrolovannej časti týchto klinických štúdií bola miera prípadov infekcie 1,36 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom a 1,34 u pacientov dostávajúcich placebo. Závažné infekcie sa vyskytli v miere 0,03 na pacientorok sledovania v skupine chorých, ktorým sa podával ustekinumab (30 závažných infekcií z 930 pacientorokov sledovania), a 0,03 v skupine chorých dostávajúcich placebo (15 závažných infekcií z 434 pacientorokov sledovania) (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou, ktoré predstavujú 11 581 pacientorokov expozície u 6 709 pacientov, bol medián sledovania 1,0 roka; 1,1 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami a 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou. Miera prípadov infekcií bola 0,91 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom a miera závažných infekcií bola 0,02 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom (199 závažných infekcií z 11 581 pacientorokov sledovania) a k hláseným závažným infekciám patrili pneumónia, análny absces, celulitída, divertikulitída, gastroenteritída a vírusové infekcie.

V klinických štúdiách u pacientov s latentnou tuberkulózou, ktorí boli súčasne liečení izoniazidom, sa tuberkulóza nerozvinula.

Malignity

V placebom kontrolovannej časti klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou bol výskyt malignít s výnimkou nemelanómových kožných nádorov 0,11 na 100 pacientorokov sledovania u chorých liečených ustekinumabom (1 pacient z 929 pacientorokov sledovania) v porovnaní s 0,23 u pacientov, ktorí dostávali placebo (1 pacient zo 434 pacientorokov sledovania). Výskyt nemelanómových kožných nádorov bol 0,43 na 100 pacientorokov sledovania u chorých liečených ustekinumabom (4 pacienti z 929 pacientorokov sledovania) v porovnaní s 0,46 u pacientov dostávajúcich placebo (2 pacienti z 433 pacientorokov sledovania).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou, ktoré predstavujú 11 561 pacientorokov expozície u 6 709 pacientov, bol medián sledovania 1,0 roka; 1,1 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami a 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou. Malignity s výnimkou nemelanómovej rakoviny kože boli hlásené u 62 pacientov z 11 561 pacientorokov sledovania (incidencia 0,54 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom). Výskyt malignít hlásených u pacientov liečených ustekinumabom bol porovnateľný s výskytom predpokladaným v bežnej populácii (štandardizovaná miera incidencie = 0,93 [95 % interval spoľahlivosti: 0,71; 1,20], upravené podľa veku, pohlavia a rasy). Najčastejšie pozorované malignity, iné ako nemelanómová rakovina kože, boli rakovina

prostaty, rakovina kolorekta, melanóm a rakovina prsníka. Incidencia nemelanómovej rakoviny kože bola 0,49 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom (56 pacientov z 11 545 pacientorokov sledovania). Pomer pacientov s bazocelulárnym verzus skvamocelulárnym karcinómom kože (3:1) je porovnateľný s pomerom predpokladaným vo všeobecnej populácii (pozri časť 4.4).

Reakcie z precitlivosti

V priebehu kontrolovaných období klinických štúdií psoriázy a psoriatickej artritídy s ustekinumabom sa pozorovali vyrážky a žihľavka, pričom každá z týchto reakcií sa vyskytla u < 1 % pacientov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 6 rokov a starší s ložiskovou psoriázou

Bezpečnosť ustekinumabu bola sledovaná v dvoch štúdiách fázy 3 u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Prvá štúdia skúmala 110 pacientov vo veku 12 až 17 rokov liečených počas až 60 týždňov a druhá štúdia skúmala 44 pacientov vo veku 6 až 11 rokov liečených počas až 56 týždňov. Vo všeobecnosti boli nežiaduce udalosti hlásené v týchto dvoch štúdiách s údajmi o bezpečnosti do až 1 roka podobné ako udalosti pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa podávali intravenózne jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek známky alebo symptómy nežiaducich účinkov a bezodkladne začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory interleukínov, ATC kód: L04AC05.

IMULDOSA je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ , ktorá sa viaže so špecifitou na spoločnú p40 podjednotku proteínu humánnych cytokínov interleukín (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje bioaktivitu humánnych IL-12 a IL-23 tak, že zabraňuje p40 naviazať sa na receptor proteínu IL-12R β 1 s expresiou na povrchu imunitných buniek. Ustekinumab sa nemôže viazať na IL-12 alebo IL-23, ktoré sa už naviazali na bunkové povrchové receptory IL-12R β 1. Je preto nepravdepodobné, že by ustekinumab mohol prispievať ku komplementácii alebo cytotoxicite buniek s receptormi IL-12 a/alebo IL-23. IL-12 a IL-23 sú heterodimerické cytokíny vylučované bunkami aktivovanými antigénmi, ako sú makrofágy a dendritické bunky, a oba cytokíny sa podieľajú na imunitnej funkcii; IL-12 aktivuje „prirodzených zabíjačov“ (NK, z angl. natural killer) bunky a vedie k diferenciácii CD4⁺ T buniek smerom k fenotypu Th1 (T helper 1), IL-23 aktivuje dráhu Th17 (T helper 17). Neprimerané regulovanie IL 12 a IL 23 sa však spájalo s imunitou sprostredkovanými ochoreniami, ako napríklad psoriáza, psoriatická artritída a Crohnova choroba.

Naviazaním na spoločnú p40 podjednotku IL-12 a IL-23 môže ustekinumab vyvíjať svoj klinický účinok na psoriázu, psoriatickú artritídu a Crohnovu chorobu prostredníctvom prerušenia cytokínových dráh Th1 a Th17, ktoré sú dôležité pre patológiu týchto ochorení.

U pacientov s Crohnovou chorobou viedla liečba ustekinumabom k zníženiu hodnôt zápalových markerov vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu počas indukčnej fázy. Toto zníženie sa počas udržiavacej fázy zachovalo. Hodnoty CRP boli hodnotené počas predĺženej štúdie a zníženie pozorované počas udržiavacej fázy sa zachovalo do 252. týždňa.

Imunizácia

V priebehu dlhodobého predĺženia druhej štúdie psoriázy (PHOENIX 2) došlo u dospelých pacientov liečených ustekinumabom najmenej 3,5 roka k podobným protilátkovým odpovediam na pneumokokovú polysacharidovú ako aj na tetanovú vakcínu, ako u sledovanej skupiny s nesytematicky liečenou psoriázou. Podobné podiely dospelých pacientov rozvinuli ochranné hladiny anti-pneumokokových a anti-tetanových protilátok a titre protilátok boli u pacientov liečených ustekinumabom a u sledovaných pacientov podobné.

Klinická účinnosť

Ložisková psoriáza (dospelí)

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila u 1 996 pacientov v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú terapiu. Ďalšia randomizovaná, zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia porovnávala ustekinumab a etanercept u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí nedostatočne odpovedali, netolerovali alebo im bola kontraindikovaná liečba cyklosporínom, MTX alebo PUVA.

Prvá štúdia psoriázy (PHOENIX 1) hodnotila 766 pacientov. 53 % z nich neodpovedalo na liečbu, netolerovalo ju alebo malo kontraindikovanú inú systémovú terapiu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabom dostávali dávky 45 mg alebo 90 mg v 0. týždni a v 4. týždni, v liečbe sa potom pokračovalo v tej istej dávke každých 12 týždňov. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom v 0. týždni a 4. týždni boli v skríženej fáze preradení na ustekinumab (dávka buď 45 mg alebo 90 mg) v 12. týždni a 16. týždni, po čom nasledovalo podávanie lieku každých 12 týždňov. Pacienti pôvodne randomizovaní na ustekinumab, ktorí dosiahli 75-percentný index klinickej odpovede podľa Psoriasis Area and Severity Index 75 (zlepšenie PASI najmenej o 75 % oproti východiskovej hodnote), v 28. aj 40. týždni boli podľa opakovanej randomizácie vybraní na ustekinumab každých 12 týždňov alebo na placebo (t. j. liečba bola vysadená). Pacienti, ktorí boli pri ďalšej randomizácii určení na liečbu placebom, v 40. týždni znova začali dostávať ustekinumab v pôvodnom dávkovacom režime, ak sa u nich v 40. týždni zistila najmenej 50-percentná strata zlepšenia PASI. Všetci pacienti boli sledovaní v priebehu 76 týždňov od prvého podania skúmanej liečby.

V druhej štúdii psoriázy (PHOENIX 2) sa hodnotilo 1 230 pacientov. 61 % z nich buď neodpovedalo na liečbu, netolerovali ju, alebo mali kontraindikovanú inú systémovú terapiu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabom dostávali dávky 45 mg alebo 90 mg v 0. týždni a v 4. týždni, po čom nasledovala ďalšia dávka v 16. týždni. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom v 0. týždni a 4. týždni boli v skríženej fáze preradení na ustekinumab (buď 45 mg alebo 90 mg) v 12. týždni a 16. týždni. Všetci pacienti boli sledovaní v priebehu 52 týždňov od prvého podania skúmanej liečby.

3. štúdia psoriázy (ACCEPT) hodnotila 903 pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou, ktorí nedostatočne odpovedali, netolerovali alebo im bola kontraindikovaná iná systémová liečba, porovnávala účinnosť ustekinumabu a etanerceptu a vyhodnotila bezpečnosť ustekinumabu a etanerceptu. Počas 12-týždňovej, aktívne kontrolovanej časti štúdie boli pacienti randomizovaní na etanercept (50 mg dvakrát týždenne), ustekinumab 45 mg v 0. a 4. týždni, alebo na ustekinumab 90 mg v 0. a 4. týždni.

Východisková charakteristika ochorenia bola vo všeobecnosti konzistentná vo všetkých liečených skupinách v 1. a 2. štúdií psoriázy s mediánom východiskového skóre PASI od 17 do 18, s východiskovým mediánom plochy telesného povrchu (BSA, z angl. Body Surface Area) ≥ 20 a indexom mediánu Dermatology Life Quality Index (DLQI, dermatologický index kvality života) v rozsahu od 10 do 12. Približne jedna tretina (v 1. štúdií psoriázy) a jedna štvrtina (v 2. štúdií psoriázy) subjektov mala psoriatickú artritídu (PsA). Podobná závažnosť ochorenia sa pozorovala aj v 3. štúdií psoriázy.

Primárnym kritériom v týchto štúdiách bol podiel pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď PASI 75 v 12. týždni od východiskového stavu (pozri tabuľky 3 a 4).

Tabuľka 3: Súhrn klinických odpovedí v 1. štúdií psoriázy (PHOENIX 1) a v 2. štúdií psoriázy (PHOENIX 2)

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

^a $p < 0,001$ pre 45 mg alebo 90 mg ustekinumabu v porovnaní s placebom (PBO).

^b PGA = celkové hodnotenie lekára (z angl. Physician Global Assessment).

Tabuľka 4: Súhrn klinických odpovedí v 12. týždni v 3. štúdiu psoriázy (ACCEPT)

	3. štúdia psoriázy		
	Etanercept 24 dávok (50 mg dvakrát týždenne)	Ustekinumab 2 dávky (0. týždeň a 4. týždeň)	
		45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientov	347	209	347
Odpoveď PASI 50 N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
Odpoveď PASI 75 N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
Odpoveď PASI 90 N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PGA vyčisteného alebo minimálneho N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Počet pacientov s hmotnosťou ≤ 100 kg	251	151	244
Odpoveď PASI 75 N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientov s hmotnosťou > 100 kg	96	58	103
Odpoveď PASI 75 N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a p < 0,001 pre 45 mg alebo 90 mg ustekinumabu v porovnaní s etanerceptom.

^b p = 0,012 pre 45 mg ustekinumabu v porovnaní s etanerceptom.

V 1. štúdiu psoriázy bolo pretrvávajúce PASI 75 signifikantne lepšie pri kontinuálnej liečbe v porovnaní s tým, keď sa liečba vysadila (p < 0,001). Podobné výsledky sa zistili pri každej dávke ustekinumabu. V 1. roku (52. týždeň) u 89 % pacientov, ktorým bola pri ďalšej randomizácii určená udržiavacia liečba, sa dostavila klinická odpoveď (respondenti) PASI 75 v porovnaní so 63 % pacientov, ktorým bolo pri ďalšej randomizácii pridelené placebo (vysadenie liečby) (p < 0,001). Po 18 mesiacoch (76. týždeň) 84 % pacientov vybraných pri ďalšej randomizácii na udržiavaciu liečbu boli respondenti PASI 75 – v porovnaní s 19 % pacientov, ktorým po opakovanej randomizácii bola pridelená liečba placebo (vysadenie liečby). Po 3 rokoch (148. týždeň) 82 % pacientov po opakovanej randomizácii na udržiavaciu liečbu boli respondenti PASI 75. V 5. roku (244. týždeň) 80 % pacientov, ktorí boli znovu randomizovaní na udržiavaciu liečbu, boli respondenti PASI 75.

U 85 % pacientov, ktorým bolo pri opakovanej randomizácii pridelené placebo a ktorí znova nastúpili na pôvodný liečebný režim ustekinumabom po strate ≥ 50 % zlepšenia PASI, sa opäť dostavila odpoveď PASI 75 do 12 týždňov od opakovaného začatia terapie.

V 1. štúdiu psoriázy sa v 2. a v 12. týždni v porovnaní s placebom signifikantne zlepšil DLQI v každej skupine liečenej ustekinumabom oproti východiskovému stavu. Zlepšenie pretrvalo až do 28. týždňa. Podobné signifikantné zlepšenie sa zistilo v 2. štúdiu psoriázy v 4. a 12. týždni, ktoré pretrvalo až do 24. týždňa. V 1. štúdiu psoriázy zlepšenia v psoriáze nechťov (tzv. Nail Psoriasis Severity Index), vo fyzickej a duševnej zložke sumárnych skóre SF-36 a v pocite svrbenia podľa vizuálnej analógovej škály (VAS, z angl. Visual Analogue Scale) boli takisto významné v každej skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní s placebom. V 2. štúdiu psoriázy sa škála anxiózy a depresie hospitalizovaných pacientov (HADS, z angl. Hospital Anxiety and Depression Scale) a dotazník pracovného obmedzenia (WLQ, z angl. Work Limitations Questionnaire) takisto významne zlepšili v každej skupine liečenej ustekinumabom pri porovnaní s placebom.

Psoriatická artritída (PsA) (dospelí)

Preukázalo sa, že ustekinumab zlepšuje známky a príznaky, fyzickú kondíciu a kvalitu života súvisiacu so zdravím a znižuje mieru progresie poškodenia periférnych kĺbov u dospelých pacientov s aktívnou PsA.

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu bola hodnotená u 927 pacientov v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách na pacientoch s aktívnou PsA (≥ 5 opuchnutých kĺbov a ≥ 5 citlivých kĺbov) aj napriek liečbe nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) alebo antireumatickými liekmi modifikujúcimi chorobu (DMARD). U pacientov v týchto

štúdiách bola diagnostikovaná PsA aspoň 6 mesiacov. Zaradení boli pacienti s každým podtypom PsA, vrátane polyartikulárnej artritídy bez zjavných reumatoidných uzlíkov (39 %), spondylitídy s periférnou artritídou (28 %), asymetrickou periférnou artritídou (21 %), distálneho interfalangeálneho postihnutia (12 %) a mutilujúcej artritídy (0,5 %). V oboch štúdiách malo v úvode viac ako 70 % pacientov entezitídu a viac ako 40 % pacientov daktylitídu. Pacienti boli randomizovaní na liečbu ustekinumabom 45 mg, 90 mg alebo na placebo subkutánne v 0. a 4. týždni s nasledujúcim dávkovaním každých 12 týždňov (q12w). Približne 50 % pacientov pokračovalo na ustálených dávkach MTX (≤ 25 mg/týždeň).

V 1. štúdii PsA (PSUMMIT I) a v 2. štúdii PsA (PSUMMIT II) bolo 80 %, resp. 86 % pacientov predtým liečených DMARD. V 1. štúdii nebola povolená predchádzajúca liečba tumor nekrotizujúcim faktorom-alfa (TNF) α . V 2. štúdii bola väčšina pacientov (58 %, n = 180) predtým liečená jednou alebo viacerými anti-TNF α látkami, z ktorých viac ako 70 % ukončilo liečbu anti-TNF α z dôvodu nedostatočnej účinnosti alebo intolerancie v ktoromkoľvek čase.

Prejavy a príznaky

V 24. týždni mala liečba ustekinumabom za následok významné zlepšenie miery aktivity ochorenia v porovnaní s placebom. Primárnym cieľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli v 24. týždni odpoveď podľa ACR (z angl. American College of Rheumatology) 20. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené nižšie v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Počet pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 24. týždni 1. (PSUMMIT I) a 2. (PSUMMIT II) štúdie psoriatickej artritídy

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Počet pacientov s kožou postihnutou psoriázou na ≥ 3 % povrchu tela v úvode liečby.

Odpovede ACR 20, 50 a 70 sa naďalej zlepšovali alebo boli udržané do 52. týždňa (1. a 2. štúdia PsA) a 100. týždňa (1. štúdia PsA). V 1. štúdii PsA dosiahlo v 100. týždni odpoveď ACR 20 57 % so 45 mg a 64 % s 90 mg. V 2. štúdii PsA dosiahlo v 52. týždni odpoveď ACR 20 47 % so 45 mg a 48 % s 90 mg.

V 24. týždni bol podiel pacientov dosahujúcich zmenenú odpoveď podľa PsARC (z angl. PsA response criteria) tiež výrazne vyšší v skupine s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Odpovede podľa PsARC boli udržané do 52. a 100. týždňa. V 24. týždni vykazoval vyšší podiel pacientov liečených ustekinumabom, ktorí mali spondylitídu s periférnou artritídou pri prvej návšteve, 50- a 70-percentné zlepšenie skóre BASDAI (z angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) v porovnaní s placebom.

Odpovede pozorované v skupinách liečených ustekinumabom boli podobné u pacientov súbežne dostávajúcich a nedostávajúcich MTX a boli udržané do 52. a 100. týždňa. Pacienti predtým liečení s anti-TNF α látkami, ktorí dostávali ustekinumab, dosiahli v 24. týždni vyššiu odpoveď ako pacienti dostávajúci placebo (odpoveď ACR 20 v 24. týždni pre 45 mg a 90 mg bola 37 % resp. 34 %, v porovnaní s placebom 15 %; $p < 0,05$) a odpovede boli udržané do 52. týždňa.

V 24. týždni 1. štúdie PsA bolo u pacientov s entezitídou a/alebo daktylitídou v úvode liečby pozorované výrazné zlepšenie skóre entezitídy a daktylitídy v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. V 2. štúdii PsA bolo v 24. týždni výrazné zlepšenie skóre entezitídy a numerické zlepšenie (nie štatisticky významné) v skóre daktylitídy pozorované v skupine s ustekinumabom 90 mg v porovnaní s placebom. Zlepšenia v skóre entezitídy a daktylitídy boli udržané do 52. a 100. týždňa.

Rádiografická odpoveď

Štrukturálne poškodenie na rukách aj nohách bolo vyjadrené ako zmena v celkovom skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdemovou (vdH-S skóre), upravené pre PsA pridaním distálnych medzičlánkových kĺbov ruky oproti východiskovému stavu. Bola vykonaná vopred určená zjednotená analýza, kombinujúca údaje od 927 pacientov z 1. a 2. štúdie PsA. Ustekinumab preukázal štatisticky významný pokles v miere progresie štrukturálneho poškodenia v porovnaní s placebom, keď sa meral zmenou celkového upraveného vdH-S skóre od východiskového stavu do 24. týždňa (stredná hodnota $\pm$ SD skóre bolo $0,97 \pm 3,85$ v skupine s placebom v porovnaní s $0,4 \pm 2,11$ v skupine s ustekinumabom 45 mg ($p < 0,05$) a $0,39 \pm 2,40$ v skupine s ustekinumabom 90 mg ($p < 0,001$). Tento účinok bol podporený 1. štúdiou PsA. Tento účinok sa považuje za preukázaný bez ohľadu na súbežné použitie MTX a bol udržaný do 52. (zjednotená analýza) a 100. týždňa (1. štúdia PsA).

Fyzická kondícia a kvalita života súvisiaca so zdravím

Pacienti liečení ustekinumabom vykazovali v 24. týždni výrazné zlepšenie fyzickej kondície podľa skóre HAQ-DI (z angl. Disability Index of the Health Assessment Questionnaire). Podiel pacientov dosahujúcich klinicky významné $\geq 0,3$ zlepšenie skóre HAQ-DI oproti východiskovej hodnote bol výrazne vyšší v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Zlepšenie skóre HAQ-DI oproti východiskovej hodnote bolo udržané do 52. a 100. týždňa.

V 24. týždni sa zaznamenalo výrazné zlepšenie skóre DLQI v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom, ktoré bolo udržané do 52. a 100. týždňa. V 24. týždni bolo v 2. štúdii PsA zaznamenané výrazné zlepšenie skóre FACIT-F (z angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Podiel pacientov dosahujúcich klinicky významné zlepšenie únavy (4 body v FACIT-F) bol tiež výrazne vyšší v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Zlepšenie skóre FACIT bolo udržané do 52. týždňa.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre ustekinumab v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s juvenilnou idiopatickou artritídou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Preukázalo sa, že ustekinumab zlepšuje prejavy a príznaky a kvalitu života súvisiacu so zdravím u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s ložiskovou psoriázou.

Dospievajúci pacienti (12–17 rokov)

Účinnosť ustekinumabu sa hodnotila u 110 pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 (CADMUS). Pacienti boli randomizovaní buď na placebo (n = 37) alebo na odporúčanú dávku ustekinumabu (pozri časť 4.2; n = 36) alebo na polovicu odporúčanej dávky ustekinumabu (n = 37) v subkutánnej injekcii v 0. a 4. týždni, po čom nasledovalo podávanie lieku každých 12 týždňov (q12w). V 12. týždni boli pacienti dostávajúci placebo preradení na ustekinumab.

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 a postihnutím BSA aspoň 10 %, ktorí boli kandidátmi na systémovú terapiu alebo fototerapiu. Približne 60 % pacientov bolo predtým liečených konvenčnou systémovou terapiou alebo fototerapiou. Približne 11 % pacientov bolo predtým liečených biologickými látkami.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí v 12. týždni dosiahli PGA čisté (0) alebo minimálne (1). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PASI 75, PASI 90, zmenu oproti východiskovej hodnote CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), zmenu oproti východiskovej hodnote celkového skóre PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) škály v 12. týždni. V 12. týždni dosiahli jedinci liečení ustekinumabom významne väčšie zlepšenie psoriázy a kvality života súvisiacej so zdravím v porovnaní s placebom (tabuľka 6).

U všetkých pacientov bola sledovaná účinnosť v priebehu 52 týždňov od prvého podania skúšaného lieku. Podiel pacientov s PGA čisté (0) alebo minimálne (1) a s PASI 75 preukázal rozdiel medzi skupinou liečenou ustekinumabom a placebom pri prvej návšteve po úvode liečby, t. j. v 4. týždni, pričom vrchol dosiahol v 12. týždni. Zlepšenia PGA, PASI, CDLQI a PedsQL sa zachovali do 52. týždňa (tabuľka 6).

Tabuľka 6: Súhrn primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov v 12. a 52. týždni

Štúdia psoriázy u pediatrických pacientov (CADMUS) (Vek 12–17)			
	12. týždeň		52. týždeň
	Placebo	Odporúčaná dávka ustekinumabu	Odporúčaná dávka ustekinumabu
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizovaní pacienti	37	36	35
PGA			
PGA čisté (0) alebo minimálne (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 alebo 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)

PedsQL			
zmena oproti východiskovej hodnote Priemer (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI je dermatologický nástroj na posúdenie vplyvu kožných problémov na kvalitu života súvisiacu so zdravím v pediatrickej populácii. CDLQI s hodnotou 0 alebo 1 znamená žiadny vplyv na kvalitu života dieťaťa.

^c p = 0,002

^d PedsQL: Celkové skóre PedsQL škály je všeobecné meradlo kvality života súvisiacej so zdravím, ktoré bolo vyvinuté pre použitie v detskej a adolescentnej populácii. Pre skupinu s placebom v 12. týždni, N = 36.

^e p = 0,028

Počas placebom kontrolovaného obdobia do 12. týždňa bola účinnosť odporúčanej dávky aj polovice odporúčanej dávky všeobecne porovnateľná pri primárnom koncovom ukazovateli (69,4 % a 67,6 % v tomto poradí), existoval však dôkaz o odpovedi na dávku pri kritériách účinnosti vyššieho stupňa (napr. PGA čisté (0), PASI 90). Po 12. týždni bola účinnosť všeobecne vyššia a lepšie sa udržala v skupine s odporúčanou dávkou v porovnaní so skupinou s polovicou odporúčanej dávky, v ktorej sa častejšie pozorovalo mierne zníženie účinnosti ku koncu každého 12-týždňového dávkovacieho intervalu. Profily bezpečnosti odporúčanej dávky a polovice odporúčanej dávky boli porovnateľné.

Deti (6–11 rokov)

Účinnosť ustekinumabu sa hodnotila u 44 pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v otvorenej, jednoramennej, multicentrickej štúdii fázy 3 (CADMUS Jr.). Pacienti boli liečení odporúčanou dávkou ustekinumabu (pozri časť 4.2; n = 44) subkutánnou injekciou v týždňoch 0 a 4 a následne každých 12 týždňov (q12w).

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 a postihnutím BSA aspoň 10 %, ktorí boli kandidátmi na systémovú terapiu alebo fototerapiu. Približne 43 % pacientov bolo predtým liečených konvenčnou systémovou terapiou alebo fototerapiou. Približne 5 % pacientov bolo predtým liečených biologickými látkami.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí v 12. týždni dosiahli PGA čisté (0) alebo minimálne (1). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PASI 75, PASI 90 a zmenu oproti východiskovej hodnote CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) v 12. týždni. V 12. týždni dosiahli jedinci liečení ustekinumabom klinicky významné zlepšenie psoriázy a kvality života súvisiacej so zdravím (tabuľka 7).

U všetkých pacientov bola sledovaná účinnosť v priebehu až 52 týždňov od prvého podania skúšaného lieku. Podiel pacientov s PGA čisté (0) alebo minimálne (1) v 12. týždni bol 77,3 %. Účinnosť (definovaná ako PGA 0 alebo 1) bola pozorovaná už pri prvej návšteve po úvode liečby, t. j. v 4. týždni, a podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre PGA 0 alebo 1, narastal do 16. týždňa a potom zostal relatívne stabilný do 52. týždňa. Zlepšenia PGA, PASI a CDLQI sa zachovali do 52. týždňa (tabuľka 7).

Tabuľka 7: Súhrn primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov v 12. a 52. týždni

Štúdia psoriázy u pediatrických pacientov (CADMUS Jr.) (Vek 6–11)		
	Týždeň 12	Týždeň 52
	Odporúčaná dávka ustekinumabu	Odporúčaná dávka ustekinumabu
	N (%)	N (%)
Zaradení pacienti	44	41
PGA		
PGA čisté (0) alebo minimálne (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA čisté (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
Odpoveď PASI 75	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)

Odpoveď PASI 90	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
Odpoveď PASI 100	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Pacienti s CDLQI > 1 v úvode liečby	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 alebo 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: CDLQI je dermatologický nástroj na posúdenie vplyvu kožných problémov na kvalitu života súvisiacu so zdravím v pediatrickej populácii. CDLQI s hodnotou 0 alebo 1 znamená žiadny vplyv na kvalitu života dieťaťa.

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných multicentrických štúdiách u dospelých pacientov so stredným až ťažkým stupňom aktivity Crohnovej choroby (skóre CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývoj predstavovali dve 8-týždňové indukčné štúdie s intravenóznym podávaním (UNITI-1 a UNITI-2), po ktorých nasledovala 44 týždňov trvajúca randomizovaná štúdia so subkutánnym podávaním (IM-UNITI), sledujúca udržanie účinku u pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v indukčných štúdiách, čo celkovo predstavovalo 52 týždňov liečby.

Indukčné štúdie zahŕňali 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch indukčných štúdiách bol podiel jedincov s klinickou odpoveďou (definovanou ako zníženie skóre CDAI o ≥ 100 bodov) v 6. týždni. V oboch štúdiách boli údaje o účinnosti zbierané a analyzované až do 8. týždňa. Súbežné dávky perorálnych kortikosteroidov, imunomodulátorov, aminosacylátov a antibiotík boli povolené a 75 % pacientov naďalej dostávalo najmenej jeden z týchto liekov. V oboch štúdiách boli pacienti randomizovaní na jednorazové intravenózne podanie buď odporúčanej odstupňovanej dávky približne 6 mg/kg (pozri časť 4.2 v SPC IMULDOSA 130 mg koncentrát na infúzny roztok), fixnú dávku 130 mg ustekinumabu, alebo placebo v 0. týždni.

Pacienti v UNITI-1 na predchádzajúcej anti-TNF α terapii zlyhali alebo ju netolerovali. Približne 48 % pacientov zlyhalo na 1 predchádzajúcej anti-TNF α terapii a 52 % zlyhalo na 2 alebo 3 predchádzajúcich anti-TNF α terapiách. V tejto štúdii 29,1 % pacientov nedosiahlo dostačujúcu úvodnú odpoveď (primárni non-respondéri), 69,4 % odpovedalo, ale odpoveď neudržalo (sekundárni non-respondéri) a 36,4 % netolerovalo anti-TNF α terapiu.

Pacienti v UNITI-2 zlyhali aspoň na jednej konvenčnej terapii, vrátane kortikosteroidov alebo imunomodulátorov, a buď predtým nedostali anti-TNF- α terapiu (68,6 %), alebo anti-TNF α terapiu predtým dostali, ale na nej nezlyhali (31,4 %).

V oboch štúdiách UNITI-1 a UNITI-2 bol významne vyšší podiel pacientov s klinickou odpoveďou a remisiou v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 8). Klinická odpoveď a remisia boli významné už od 3. týždňa u pacientov liečených ustekinumabom a ďalej sa zlepšovali do 8. týždňa. V týchto indukčných štúdiách bola účinnosť vyššia a lepšie udržateľná v skupine s odstupňovanou dávkou v porovnaní so skupinou so 130 mg dávkou, a preto sa odstupňované dávkovanie odporúča pre intravenóznou indukčnú dávku.

Tabuľka 8: Indukcia klinickej odpovede a remisie v UNITI-1 a UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Odporúčaná dávka ustekinumabu N = 249	Placebo N = 209	Odporúčaná dávka ustekinumabu N = 209
Klinická remisia, 8. týždeň	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinická odpoveď (100 bodov), 6. týždeň	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinická odpoveď (100 bodov), 8. týždeň	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
Odpoveď 70 bodov, 3. týždeň	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a

Odpoveď 70 bodov, 6. týždeň	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a
-----------------------------	-------------	---------------------------	-------------	---------------------------

Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150; klinická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre CDAI minimálne o 100 bodov alebo ako stav klinickej remisie.

Odpoveď 70 bodov je definovaná ako zníženie skóre CDAI minimálne o 70 bodov.

* Zlyhania na anti-TNF α

** Zlyhania na konvenčných terapiách

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržiavacia štúdia (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 100 bodov v 8. týždni indukcie s ustekinumabom v štúdiách UNITI-1 a UNITI-2. Pacienti boli randomizovaní na subkutánnu udržiavaciu režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov, 90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov, alebo placebo počas 44 týždňov (odporúčané udržiavacie dávkovanie, pozri časť 4.2).

Významne vyššie podiely pacientov udržali klinickú remisiu a odpoveď v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní so skupinou s placebom v 44. týždni (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Udržanie klinickej odpovede a remisie v IM-UNITI (44. týždeň; 52 týždňov od podania indukčnej dávky)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov N = 129 [†]
Klinická remisia	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpoveď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remisia bez kortikosteroidov	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remisia u pacientov:			
v remisii na začiatku udržiavacej liečby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
ktorí boli zaradení zo štúdie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
ktorí neboli doteraz liečení anti-TNF α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
ktorí pristúpili zo štúdie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150; klinická odpoveď je definovaná ako zníženie CDAI minimálne o 100 bodov alebo ako stav klinickej remisie.

* Skupina s placebom sa skladala z pacientov, ktorí odpovedali na ustekinumab a boli randomizovaní na placebo na začiatku udržiavacej liečby.

[†] Pacienti so 100 bodovou klinickou odpoveďou na ustekinumab na začiatku udržiavacej liečby.

[‡] Pacienti, ktorí zlyhali na konvenčnej terapii, ale nie na anti-TNF α terapii.

[§] Pacienti, ktorí sú anti-TNF α refraktórni/intolerantní.

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálne významné (p < 0,05)

V IM-UNITI, 29 zo 129 pacientov si neudržalo odpoveď na ustekinumab, keď boli liečení každých 12 týždňov a mali povolenú úpravu dávky tak, aby dostávali ustekinumab každých 8 týždňov. Strata odpovede bola definovaná ako skóre CDAI $\geq$ 220 bodov a zvýšenie o 100 bodov oproti skóre CDAI pri vstupe do štúdie. U týchto pacientov bola klinická remisia dosiahnutá v prípade 41,4 % pacientov 16 týždňov po úprave dávky.

Pacienti, ktorí nezaznamenali klinickú odpoveď na indukciu ustekinumabu v 8. týždni indukčných štúdií UNITI-1 a UNITI-2 (476 pacientov), boli zaradení do nerandomizovanej časti udržiavacej štúdie (IM-UNITI) a dostávali celý čas 90 mg subkutánnu injekciu ustekinumabu. O osem týždňov neskôr dosiahlo 50,5 % pacientov klinickú odpoveď a pokračovalo v užívaní udržiavacieho dávkovania každých 8 týždňov; spomedzi týchto pacientov s pokračujúcim udržiavacím dávkovaním si väčšina udržala odpoveď (68,1 %) a dosiahla remisiu (50,2 %) v 44. týždni, t. j. v podieloch, ktoré boli podobné ako u pacientov, ktorí pôvodne odpovedali na indukciu ustekinumabu.

Zo 131 pacientov, ktorí odpovedali na indukciu ustekinumabu a boli randomizovaní do skupiny s placebom na začiatku udržiavacej štúdie, 51 následne stratilo odpoveď a dostávalo 90 mg ustekinumabu subkutánne každých 8 týždňov. Väčšina pacientov, ktorá stratila odpoveď a vrátila sa k ustekinumabu, tak urobila do 24 týždňov od indukčnej infúzie. Z týchto 51 pacientov 70,6 % dosiahlo klinickú odpoveď a 39,2 % dosiahlo klinickú remisiu 16 týždňov po podaní prvej subkutánnej dávky ustekinumabu.

V IM-UNITI boli pacienti, ktorí dokončili štúdiu až do 44. týždňa, vhodní na pokračovanie v liečbe v predĺženej štúdii. Spomedzi 567 pacientov, ktorí boli zaradení a liečení ustekinumabom v predĺženej štúdii, boli klinická remisia a odpoveď zvyčajne udržiavané do 252. týždňa u pacientov, ktorí zlyhali na TNF terapiách ako aj u tých, ktorí zlyhali na konvenčných terapiách.

V predĺžení tejto štúdie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká po 5 rokoch liečby u pacientov s Crohnovou chorobou.

Endoskopia

V podštúdiu sa hodnotil endoskopický vzhľad sliznice u 252 pacientov s vhodnou východiskovou endoskopickou aktivitou ochorenia. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena oproti východiskovému skóre SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), zloženému skóre hodnotiacemu 5 ileo-kolonických segmentov na prítomnosť/veľkosť vredov, podiel povrchu sliznice pokrytej vredmi, podiel povrchu sliznice postihnutej akýmikoľvek inými léziami a prítomnosť/typ zúženia/striktúr. V 8. týždni bola po jednorazovej intravenózne indukčnej dávke zmena v SES-CD skóre väčšia v skupine s ustekinumabom (n = 155, priemerná zmena = - 2,8) ako v skupine s placebom (n = 97, priemerná zmena = - 0,7, p = 0,012).

Odpoveď fistuly

V podskupine pacientov so secernujúcou fistulou v úvode (8,8 %; n = 26) 12/15 (80 %) ustekinumabom liečených pacientov dosiahlo odpoveď fistuly v priebehu 44 týždňov (definovaná ako ≥ 50 % zníženie oproti východiskovému stavu v indukčnej štúdii v počte secernujúcich fistúl) v porovnaní s 5/11 (45,5 %) dostávajúcimi placebo.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola posúdená na základe dotazníkov Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) a SF-36. V 8. týždni prejavovali pacienti dostávajúci ustekinumab štatisticky významne väčšie a klinicky významnejšie zlepšenia na celkovom skóre IBDQ a SF-36 Mental Component Summary Score v oboch štúdiách UNITI-1 a UNITI-2, a SF-36 Physical Component Summary Score v UNITI-2 pri porovnaní s placebom. Tieto zlepšenia boli všeobecne lepšie udržateľné u pacientov liečených ustekinumabom v štúdii IM-UNITI až do 44. týždňa pri porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím bolo všeobecne udržiavané počas predĺženia do 252. týždňa.

Imunogenita

Počas liečby ustekinumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti ustekinumabu a väčšina z nich sú neutralizujúce protilátky. Tvorba protilátok proti ustekinumabu je spojená so zvýšeným klírensom aj so zníženou účinnosťou ustekinumabu; to sa netýka pacientov s Crohnovou chorobou, kde nebola znížená účinnosť pozorovaná. Neexistuje jasná korelácia medzi prítomnosťou protilátok proti ustekinumabu a výskytom reakcií v mieste vpichu injekcie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ustekinumabom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre Crohnovu chorobu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerný čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v sére ($t_{\max}$) bol 8,5 dňa po jednorazovom subkutánnom podaní dávky 90 mg zdravým jedincom. Priemerné hodnoty $t_{\max}$ ustekinumabu po jednorazovom subkutánnom podaní dávky buď 45 mg, alebo 90 mg pacientom so psoriázou boli porovnateľné s hodnotami pozorovanými u zdravých jedincov.

Absolútna biologická dostupnosť ustekinumabu po jednorazovom subkutánnom podaní u pacientov so psoriázou bola stanovená na 57,2 %.

Distribúcia

Medián distribučného objemu počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní pacientom so psoriázou sa pohyboval v rozsahu od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformácia

Presná metabolická dráha ustekinumabu nie je známa.

Eliminácia

Medián systémového klírensu (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní sa u pacientov so psoriázou pohyboval v rozsahu od 1,99 do 2,34 ml/deň/kg. Medián polčasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu bol približne 3 týždne u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou v rozsahu od 15 do 32 dní počas všetkých štúdií zameraných na psoriázu a psoriatickú artritídu. V populačnej farmakokinetickej analýze zdanlivý klírens (CL/F) bol 0,465 l/deň a zdanlivý distribučný objem (V/F) 15,7 l u pacientov so psoriázou. Pohlavie pacientov nemalo vplyv na CL/F ustekinumabu. V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistila tendencia k vyššiemu klírnsu ustekinumabu u pacientov s pozitívnym testom na protilátky proti ustekinumabu.

Linearita dávky

U pacientov so psoriázou sa systémová expozícia ustekinumabu ($C_{\max}$ a AUC) zvyšovala proporcionálne v závislosti na dávke po jednorazovom intravenóznom podaní v rozsahu dávok od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg alebo po jednorazovom subkutánnom podaní v rozsahu dávok od približne 24 mg do 240 mg.

Jednorazová dávka verzus opakované dávky

Časové profily ustekinumabu v sére boli zvyčajne po jednorazovom alebo opakovanom podaní subkutánnej dávky predikovateľné. U pacientov so psoriázou sa rovnovážna koncentrácia ustekinumabu v sére dosiahla v 28. týždni po počiatočných subkutánných dávkach v 0. a 4. týždni, po čom sa dávky podávali každých 12 týždňov. Priemerná rovnovážna spodná hodnota koncentrácie sa pohybovala 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). Nedochoádzalo k zjavnej kumulácii sérovej koncentrácie ustekinumabu v priebehu času, keď sa podával subkutánne každých 12 týždňov.

Pacientom s Crohnovou chorobou sa po intravenózne dávke ~ 6 mg/kg podávala počnúc 8. týždňom subkutánna udržiavacia dávka 90 mg ustekinumabu každých 8 alebo 12 týždňov. Rovnovážna koncentrácia ustekinumabu sa dosiahla na začiatku druhej udržiavacej dávky. Medián minimálnych koncentrácií v rovnovážnom stave sa u pacientov s Crohnovou chorobou pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml pre 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov v tomto poradí.

Vplyv hmotnosti na farmakokinetiku

V populačnej farmakokinetickej analýze údajov od pacientov so psoriázou sa ukázalo, že telesná hmotnosť je najvýznamnejším činiteľom ovplyvňujúcim klírens ustekinumabu. Priemerný CL/F u pacientov s hmotnosťou > 100 kg bol približne o 55 % vyšší v porovnaní s pacientmi s hmotnosťou ≤ 100 kg. Priemerný V/F u pacientov s hmotnosťou > 100 kg bol približne o 37 % vyšší v porovnaní s pacientmi s hmotnosťou ≤ 100 kg. Priemerná spodná hladina sérovej koncentrácie ustekinumabu u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) v skupine dostávajúcej dávku 90 mg bola

porovnateľná s koncentráciou u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou (≤ 100 kg) v skupine dostávajúcej dávku 45 mg. Podobné výsledky sa dosiahli v potvrdzujúcej populačnej farmakokinetickej analýze použitím údajov od pacientov so psoriatickou artritídou.

Úprava frekvencie dávkovania

Spomedzi pacientov s Crohnovou chorobou mali na základe pozorovaných údajov a populačných farmakokinetických analýz randomizovaní pacienti, ktorí stratili odpoveď na liečbu, nižšie koncentrácie sérového ustekinumabu v priebehu času ako pacienti, ktorí nestratili odpoveď. Pri Crohnovej chorobe bola úprava dávky z 90 mg každých 12 týždňov na 90 mg každých 8 týždňov spojená so zvýšením minimálnych sérových koncentrácií ustekinumabu a sprievodným zvýšením účinnosti.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetické údaje týkajúce sa pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene nie sú k dispozícii.

Neuskutočnili sa žiadne špeciálne štúdie so staršími pacientmi.

Farmakokinetika ustekinumabu bola vo všeobecnosti porovnateľná medzi pacientmi ázijského a neázijského pôvodu so psoriázou.

U pacientov s Crohnovou chorobou bola variabilita klírensu ustekinumabu ovplyvnená telesnou hmotnosťou, hladinou albumínu v sére, pohlavím a úrovňou protilátok proti ustekinumabu, pričom telesná hmotnosť bol hlavný kovariát ovplyvňujúci distribučný objem. Okrem toho pri Crohnovej chorobe bol klírens ovplyvnený C-reaktívnym proteínom, úrovňou zlyhania antagonistov TNF a rasou (ázijská rasa oproti neázijskej rase). Vplyv týchto kovariátov bol v rozmedzí ± 20 % typickej alebo referenčnej hodnoty príslušného PK parametra, takže úprava dávky nie je pre tieto kovariáty potrebná. Súbežné používanie imunomodulátorov nemalo významný vplyv na dispozíciu ustekinumabu.

V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistil žiadny vplyv tabaku alebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

U pediatrických pacientov so psoriázou vo veku 6 až 17 rokov liečených odporúčanou dávkou odvodenou od hmotnosti boli koncentrácie ustekinumabu v sére zvyčajne porovnateľné s koncentraciami u dospelých psoriatickej populácie liečenej dávkou pre dospelých. U pediatrických psoriatických pacientov vo veku 12–17 rokov (CADMUS) liečených polovicou odporúčanej dávky odvodené od hmotnosti boli koncentrácie ustekinumabu v sére zvyčajne nižšie ako koncentrácie u dospelých.

Regulovanie enzýmov CYP450

Účinky IL-12 alebo IL-23 na reguláciu enzýmov CYP450 boli hodnotené v *in vitro* štúdií na ľudských hepatocytoch, čo preukázalo, že IL-12 a/alebo IL-23 v sérových koncentráciách 10 ng/ml nemenia aktivitu ľudských enzýmov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4; pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní a vývojovej a reprodukčnej toxicity, vrátane farmakologického hodnotenia bezpečnosti, neodhalili žiadne osobitné riziko (napr. orgánovej toxicity) pre ľudí. V štúdiách vývojovej a reprodukčnej toxicity na makakoch sa nepozorovali ani nežiaduce účinky na fertilitu samcov, ani vrodené chyby alebo vývojová toxicita. Takisto sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samíc pri použití analogickej protilátky proti IL-12/23 na myšiach.

Hladiny dávok v štúdiách na zvieratách boli približne až 45-násobne vyššie než je najvyššia ekvivalentná dávka určená na podanie pacientom so psoriázou a výsledné vrcholové sérové koncentrácie u opíc boli viac než 100-násobne vyššie než koncentrácia pozorovaná u ľudí.

Štúdie karcinogenity sa s ustekinumabom neuskutočnili vzhľadom na absenciu vhodných modelov na protilátku s neskríženou reaktivitou voči IL-12/23 p40 u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
polysorbát 80 (E433)
sacharóza
voda, na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

IMULDOSA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
2 roky

IMULDOSA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
2 roky

Jednotlivé naplnené injekčné striekačky možno uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C jednorazovo maximálne počas 30 dní v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom. Zaznamenajte dátum, kedy ste prvýkrát vybrali naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a dátum likvidácie na miesto na to určené na škatuli. Dátum likvidácie nesmie presiahnuť pôvodný dátum expirácie uvedený na škatuli. Ak bola injekčná striekačka uchovávaná pri izbovej teplote (do 30 °C), nemá sa naspäť vrátiť do chladničky. Injekčnú striekačku zlikvidujte, ak sa nepoužije do 30 dní uchovávania pri izbovej teplote alebo v čase pôvodnej expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

V prípade potreby môžu byť jednotlivé naplnené injekčné striekačky uchovávané pri izbovej teplote do 30 °C (pozri časť 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

IMULDOSA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,5 ml roztoku v 1 ml injekčnej striekačke zo skla typu I s pripevnenou injekčnou ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom injekčnej ihly s chráničom injekčnej ihly z elastoméru a pevným plastovým chráničom injekčnej ihly. Na injekčnej striekačke je pripevnený automatický kryt injekčnej ihly.

IMULDOSA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1 ml roztoku v 1 ml injekčnej striekačke zo skla typu I s pripevnenou injekčnou ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom injekčnej ihly s chráničom injekčnej ihly z elastoméru a pevným plastovým chráničom injekčnej ihly. Na striekačke je pripevnený automatický kryt injekčnej ihly.

V jednom balení je 1 naplnená injekčná striekačka s liekom IMULDOSA.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Roztok v naplnenej striekačke s liekom IMULDOSA sa nemá pretrepávať. Pred subkutánnym podaním treba roztok vizuálne skontrolovať, či nevidno pevné prachové častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescenný. Takýto vzhľad nie je pre proteínové roztoky nezvyčajný. Liek sa nemá použiť, ak roztok zmenil farbu alebo je mútny, alebo ak sú prítomné cudzorodé pevné častice. Pred podaním sa má umožniť, aby liek IMULDOSA dosiahol izbovú teplotu (približne pol hodiny). Podrobné informácie o použití sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

IMULDOSA neobsahuje konzervačné látky; z toho dôvodu nespotrebovaný liek, ktorý ostal v injekčnej striekačke, sa už nemá použiť. IMULDOSA sa dodáva vo forme sterilnej naplnenej injekčnej striekačky na jedno použitie. Injekčná striekačka a injekčná ihla sa nesmú nikdy opakovane použiť. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1872/001
EU/1/24/1872/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12 december 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (130 mg)****1. NÁZOV LIEKU**

IMULDOSA 130 mg koncentrát na infúzny roztok
ustekinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: disodná soľ kyseliny etyléndiamín-tetraoctovej (EDTA) dihydrát, L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát, L-metionín, polysorbát 80, sacharóza, voda, na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

130 mg / 26 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Netraste.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Len na jednorazové použitie.

Intravenózne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1872/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE 130 mg**

1. NÁZOV LIEKU

IMULDOSA 130 mg koncentrát na infúzny roztok
ustekinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: disodná soľ kyseliny etyléndiamín-tetraoctovej (EDTA) dihydrát, L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát, L-metionín, polysorbát 80, sacharóza, voda, na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

130 mg / 26 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Netraste.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Len na jednorazové použitie.

Intravenózne použitie po zriedení.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1872/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU (45 mg)****1. NÁZOV LIEKU**

IMULDOSA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ustekinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená striekačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, voda, na injekcie. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
45 mg / 0,5 ml
1 naplnená injekčná striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Netraste.
Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Dátum likvidácie, ak sa uchováva pri izbovej teplote: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávať naplnenú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) jednorazovo počas 30 dní, ale nie dlhšie ako je pôvodný dátum expirácie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1872/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IMULDOSA 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE (45 mg)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

IMULDOSA 45 mg injekčný roztok
ustekinumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

45 mg / 0,5 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER INJEKČNEJ STRIEKAČKY (45 mg)

1. NÁZOV LIEKU

IMULDOSA 45 mg injekčný roztok
ustekinumab
s.c.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

45 mg / 0,5 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU (90 mg)****1. NÁZOV LIEKU**

IMULDOSA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ustekinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená striekačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, voda, na injekcie. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
90 mg / 1 ml
1 naplnená injekčná striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Netraste.
Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Dátum likvidácie, ak sa uchováva pri izbovej teplote: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnenú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) jednorazovo počas 30 dní, ale nie dlhšie ako je pôvodný dátum expirácie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1872/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IMULDOSA 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE (90 mg)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

IMULDOSA 90 mg injekčný roztok
ustekinumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

90 mg / 1 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER INJEKČNEJ STRIEKAČKY (90 mg)

6. NÁZOV LIEKU

IMULDOSA 90 mg injekčný roztok
ustekinumab
s.c.

7. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

10. INÉ

90 mg / 1 ml

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

IMULDOSA 130 mg koncentrát na infúzny roztok ustekinumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Táto písomná informácia bola napísaná pre používateľa lieku.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IMULDOSA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek IMULDOSA
3. Ako sa bude IMULDOSA podávať
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek IMULDOSA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMULDOSA a na čo sa používa

Čo je IMULDOSA

IMULDOSA obsahuje liečivo „ustekinumab“, monoklonovú protilátku. Monoklonové protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa výhradne na niektoré bielkoviny v tele.

IMULDOSA patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“. Tieto lieky utlmujú časť imunitného systému.

Na čo sa IMULDOSA používa

IMULDOSA sa používa na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- stredne závažná až závažná Crohnova choroba – u dospelých

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najskôr budete dostávať iné lieky. Ak neodpovedáte v dostatočnej miere alebo netolerujete tieto lieky, môžete dostať liek IMULDOSA na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek IMULDOSA

Nepoužívajte liek IMULDOSA

- **ak ste alergický na ustekinumab** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v 6. časti).
- **ak máte aktívne infekčné ochorenie**, o ktorom si váš lekár myslí, že je závažné.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom ešte pred použitím lieku IMULDOSA.

Upozornenia a opatrenia

Poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom ešte pred použitím lieku IMULDOSA. Pred každou liečbou lekár skontroluje váš zdravotný stav. Uistite sa, že ste pred každou liečbou lekárovi povedali o všetkých svojich chorobách. Takisto informujte svojho lekára o tom, ak ste nedávno prišli do kontaktu s niekým, kto mohol mať tuberkulózu. Predtým, ako začnete dostávať liek IMULDOSA, vás lekár vyšetří a urobí test na tuberkulózu. Ak sa lekár domnieva, že vám hrozí riziko tuberkulózy, môžete dostať lieky na jej liečbu.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

IMULDOSA môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, vrátane alergických reakcií a infekcií. Kým používate liek IMULDOSA, musíte si dávať pozor na niektoré známky ochorenia. Úplný zoznam týchto vedľajších účinkov nájdete pod „Závažné vedľajšie účinky“ v 4. časti.

Povedzte svojmu lekárovi skôr, ako použijete liek IMULDOSA:

- **Ak sa u vás niekedy vyskytla alergická reakcia na liek IMULDOSA.** Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
- **Ak máte alebo ste niekedy mali akýkoľvek typ nádoru** – pretože imunosupresíva ako IMULDOSA utlmujú časť imunitného systému. To môže zvýšiť riziko vzniku nádoru.
- **Ak ste boli liečení na psoriázu inými biologickými liekmi (lieky vyrobené z biologického zdroja a zvyčajne podávané injekčne)** – riziko rakoviny môže byť vyššie
- **Ak máte alebo ste nedávno mali infekciu, alebo ak máte akékoľvek nezvyčajné kožné otvory (fistulu).**
- **Ak máte akékoľvek nové alebo meniace sa lézie** v rámci miest so psoriázou alebo na normálnej koži.
- **Ak dostávate inú liečbu psoriázy a/alebo psoriatickej artritídy** – napr. iné imunosupresívum alebo fototerapiu (tzn. keď sa vaše telo lieči druhom ultrafialového (UV) žiarenia). Tieto liečby môžu tiež utlmiť časť imunitného systému. Kombinácia týchto druhov liečby s liekom IMULDOSA sa neskúmala. Je však možné, že môže zvyšovať riziko vzniku ochorení súvisiacich s útlmom imunitného systému.
- **Ak dostávate alebo ste dostávali injekcie na liečbu alergií** – nie je známe, či ich IMULDOSA môže ovplyvniť.
- **Ak máte 65 rokov a viac** – infekcie môžete dostať s vyššou pravdepodobnosťou.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete používať liek IMULDOSA.

U niektorých pacientov sa počas liečby ustekinumabom vyskytli reakcie podobné lupusu vrátane kožného lupusu alebo syndrómu podobného lupusu. Ak sa u vás objaví červená, vyvýšená, šupinatá vyrážka, niekedy s tmavším ohraničením v oblastiach kože, ktoré sú vystavené slnku, alebo ak sa u vás vyskytnú bolesti kĺbov, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.

Srdcový infarkt a cievna mozgová príhoda

Srdcový infarkt a cievne mozgové príhody boli pozorované v štúdií u pacientov so psoriázou liečených ustekinumabom. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať vaše rizikové faktory srdcového ochorenia a cievnej mozgovej príhody, aby sa zabezpečilo, že sú vhodne liečené. Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc ak sa u vás vyskytne bolesť na hrudi, slabosť alebo nezvyčajný pocit na jednej strane tela, pokles tváre alebo poruchy reči alebo zraku.

Deti a dospievajúci

IMULDOSA sa neodporúča podávať deťom s Crohnovou chorobou mladším ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupine sa daný liek neskúmal.

Iné lieky, vakcíny a IMULDOSA

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky
- ak ste prednedávnom dostali alebo dostanete vakcínu. Niektoré druhy vakcín (živé vakcíny) sa nesmú podávať počas používania lieku IMULDOSA.
- Ak ste dostávali liek IMULDOSA počas tehotenstva, informujte lekára svojho dieťaťa o liečbe liekom IMULDOSA predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek vakcínu vrátane živých vakcín, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy). Živé vakcíny sa neodporúčajú pre vaše dieťa počas prvých dvanástich mesiacov po narodení, ak ste počas tehotenstva dostávali liek IMULDOSA, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom skôr ako začnete používať tento liek.
- U detí vystavených lieku Imuldosa v maternici sa nepozorovalo vyššie riziko vrodených chýb. Skúsenosti s liekom Imuldosa u tehotných žien sú však obmedzené. Preto je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Imuldosa v tehotenstve.
- Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa vyhnúť sa otehotneniu a používať vhodnú antikoncepciu počas terapie liekom Imuldosa a aspoň 15 týždňov po liečbe.
- Imuldosa môže prechádzať placentou do nenarodeného dieťaťa. Ak ste dostávali liek Imuldosa počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, ak ste počas tehotenstva dostávali liek Imuldosa, ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Živé vakcíny, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy), sa neodporúčajú pre vaše dieťa počas prvých dvanástich mesiacov po narodení, ak ste počas tehotenstva dostávali liek Imuldosa, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.
- Ustekinumab môže vo veľmi malých množstvách prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom. Spolu so svojim lekárom rozhodnete, či máte dojčiť, alebo používať liek Imuldosa – nerobte oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

IMULDOSA nemá žiadny, alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

IMULDOSA obsahuje polysorbát

IMULDOSA obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80 v jednej jednotke objemu, čo zodpovedá 10,4 mg v jednej 130 mg dávke.

Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek známe alergie.

IMULDOSA obsahuje sodík

IMULDOSA obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Predtým, ako je vám liek IMULDOSA podaný, sa však mieša s roztokom, ktorý obsahuje sodík. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste na diéte s nízkym obsahom soli.

3. Ako sa bude IMULDOSA podávať

Liek IMULDOSA je určený na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v diagnostike a liečbe Crohnovej choroby.

Liek IMULDOSA 130 mg koncentrát na infúzny roztok vám bude podávať váš lekár prostredníctvom infúzie do žily na ramene (intravenózna infúzia) najmenej počas jednej hodiny. Dohodnite si s lekárom termín, kedy máte dostať injekciu a nasledujúce kontroly.

V akom množstve sa IMULDOSA podáva

Lekár rozhodne, aké množstvo lieku IMULDOSA potrebujete dostať a ako dlho liek budete dostávať.

Dospelí vo veku 18 rokov alebo starší

- Lekár vám stanoví odporúčanú dávku intravenózneho infúzie na základe vašej telesnej hmotnosti.

Vaša telesná hmotnosť	Dávka
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po počiatočnej intravenózne dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg lieku IMULDOSA prostredníctvom injekcie pod kožu (subkutánna injekcia) po 8 týždňoch, a potom každých 12 týždňov.

Ako sa IMULDOSA podáva

- Prvú dávku lieku IMULDOSA pri liečbe Crohnovej choroby podáva lekár ako infúziu do žily na ramene (intravenózna infúzia).

Ak máte nejaké otázky o podávaní lieku IMULDOSA, prediskutujte ich s lekárom.

Ak zabudnete použiť liek IMULDOSA

Ak zabudnete alebo vynecháte termín na podanie dávky lieku, vyhľadajte lekára a dohodnite si nový termín.

Ak prestanete používať liek IMULDOSA

Vysadiť liek IMULDOSA nie je nebezpečné. Ak prestanete liek používať, príznaky sa môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

U niektorých pacientov sa môžu prejaviť vážne nežiaduce účinky, ktoré môžu potrebovať urgentnú liečbu.

Alergické reakcie – môžu potrebovať urgentnú liečbu. Ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo urgentnú lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov.

- Závažné alergické reakcie („anafylaxia“) sú u ľudí užívajúcich liek IMULDOSA zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí). Prejavy zahŕňajú:
 - ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním,
 - nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť točenie hlavy alebo závrat,
 - opuch tváre, pier, úst alebo hrdla.
- Časté prejavy alergickej reakcie zahŕňajú vyrážku na koži a žihľavku (tieto môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí).

Reakcie súvisiace s infúziou – ak sa liečite na Crohnovu chorobu, prvá dávka lieku IMULDOSA sa podáva infúziou do žily (intravenózna infúzia). U niektorých pacientov sa počas infúzie vyskytnú závažné alergické reakcie.

V zriedkavých prípadoch boli u pacientov, ktorí dostávajú ustekinumab, hlásené alergické pľúcne reakcie a zápal pľúc. Ak sa u vás objavia príznaky ako kašeľ, dýchavičnosť a horúčka, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Ak máte závažnú alergickú reakciu, váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete ďalej liek IMULDOSA používať.

Infekcie – môžu potrebovať urgentnú liečbu. Ihneď vyhľadajte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov.

- Infekcie nosa alebo hrdla a nádcha sú časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí).
- Infekcie hrudníka sú menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí).
- Zápal podkožného tkaniva („celulitída“) je menej častý (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí).
- Pásový opar (druh bolestivej vyrážky s pľuzgiermi) je menej častý (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí).

IMULDOSA môže oslabiť vašu schopnosť bojovať s infekciami. Niektoré infekcie môžu mať závažný priebeh a môžu zahŕňať infekcie spôsobené vírusmi, plesňami, baktériami (vrátane tuberkulózy) alebo parazitmi vrátane infekcií, ktoré sa vyskytujú hlavne u ľudí s oslabeným imunitným systémom (oportúnne infekcie). U pacientov liečených ustekinumabom boli hlásené oportúnne infekcie mozgu (encefalitída, meningitída), pľúc a oka.

Kým používate liek IMULDOSA, musíte si dávať pozor na prejavy infekcie. Tieto môžu zahŕňať:

- horúčku, príznaky podobné chrípke, nočné potenie, úbytok telesnej hmotnosti,
- pocit únavy alebo skrátenie dychu; kašeľ, ktorý neprestáva,
- teplú, červenú a bolestivú kožu alebo bolestivú kožu s pľuzgiermi,
- pálenie pri močení,
- hnačku,
- poruchy zraku alebo stratu zraku,
- bolesť hlavy, stuhnutosť krku, citlivosť na svetlo, nevoľnosť alebo zmätenosť.

Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov infekcie, ihneď sa obráťte na svojho lekára. Môžu to byť prejavy infekcií, ako sú infekcie hrudníka, kožné infekcie, pásový opar alebo oportúnne infekcie, ktoré môžu mať závažné komplikácie. Obráťte sa na svojho lekára v prípade, že máte infekčné ochorenie, ktoré neprechádza, alebo sa ustavične vracia. Váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete používať liek IMULDOSA, kým infekčné ochorenie neprejde. Lekárovi tiež oznámte, ak máte nejaké otvorené rany alebo preležaniny, pretože by sa mohli infikovať.

Odlupovanie kože – zvýšenie sčervenania a odlupovania kože na väčšej časti tela môže byť príznakom erythrodermálnej psoriázy alebo exfoliatívnej dermatitídy, ktoré sú obe vážnymi ochoreniami kože. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Iné vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- hnačka,
- nutkanie na vracanie,
- vracanie,
- pocit únavy,
- závrat,
- bolesť hlavy,
- svrbenie („pruritus“),
- bolesť chrbta, svalov alebo kĺbov,
- bolesť hrdla,
- začervenanie a bolesť v mieste podania injekcie
- zápal prínosových dutín.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- infekcie zubov,
- vaginálna kvasinková infekcia,
- depresia,
- upchatý alebo plný nos,

- krvácanie, podliatiny, zatvrdnutie, opuch a svrbenie v mieste, kde sa injekcia podáva,
- pocit slabosti,
- ovisnutie očného viečka a ovisnutie svalov na jednej strane tváre („ochrnutie tváre“ alebo „Bellovo ochrnutie“), ktoré je zvyčajne dočasné,
- zmena charakteru psoriázy so začervenaním a s novými malými, žltými alebo bielymi pľuzgiermi na koži, niekedy sprevádzaná horúčkou (pustulárna psoriáza),
- odlupovanie kože (exfoliácia kože),
- akné.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- sčervenanie a odlupovanie kože na väčšej časti tela, ktoré môže svrbieť alebo bolieť (exfoliatívna dermatitída). Podobné príznaky sa niekedy vyvinú ako prirodzená zmena typu príznakov psoriázy (erythrodermálna psoriáza),
- zápal malých krvných ciev, čo môže viesť ku kožnej vyrážke s malými červenými alebo fialovými hrčkami, horúčke alebo bolesti kĺbov (vaskulitída).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí):

- pľuzgiere na koži, ktoré môžu byť červené, svrbivé a bolestivé (bulózný pemfigoid),
- kožný lupus alebo syndróm podobný lupusu (červená, vyvýšená šupinatá vyrážka na miestach kože vystavených slnku, prípadne s bolesťami kĺbov).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek IMULDOSA

- IMULDOSA 130 mg koncentrát na infúzny roztok sa podáva v nemocnici alebo na klinike a pacienti ho nemusia uchovávať ani s ním narábať.
- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Uchováajte injekčnú liekovku vo vonkajšom papierovom obale na ochranu pred svetlom.
- Injekčnú liekovku s liekom IMULDOSA nepretrepávajte. Dlhodobejšie prudké trasenie môže liek znehodnotiť.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a papierovom obale po skratke „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci,
- ak tekutina zmenila farbu, je mútna alebo v nej vidíte plávať cudzorodé častice (pozrite 6. časť „Ako vyzerá IMULDOSA a obsah balenia“),
- ak je vám známe alebo ak sa domnievate, že liek bol vystavený extrémnym teplotám (napr. náhodne zmrazený alebo zahriaty),
- ak sa liekom prudko triaslo,
- ak je poškodená plomba.

IMULDOSA je len na jednorazové použitie. Zriedený infúzny roztok alebo nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej liekovke a striekačke, sa má vyhodiť v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMULDOSA obsahuje

- Liečivo je ustekinumab. Jedna injekčná liekovka obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml.

- Ďalšie zložky sú disodná soľ kyseliny etyléndiamín-tetraoctovej (EDTA) dihydrát (E385), L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát, L-metionín, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda, na injekcie.

Ako vyzerá IMULDOSA a obsah balenia

IMULDOSA je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescenčný infúzny roztok. Liek sa dodáva v papierovom obale a obsahuje jednu jednorazovú dávku v sklenej, 30 ml injekčnej liekovke. Jedna injekčná liekovka obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml koncentrátu na infúzny roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

EL
Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť:

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Návod na riedenie:

Liek IMULDOSA koncentrát na infúzny roztok musí byť zriedený, pripravený a podaný infúzne zdravotníckym pracovníkom použitím aseptickkej techniky.

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek lieku IMULDOSA na základe hmotnosti pacienta (pozri časť 3, tabuľka 1). Jedna 26 ml injekčná liekovka lieku IMULDOSA obsahuje 130 mg ustekinumabu.
2. Z 250 ml infúzneho vaku odoberte a potom zlikvidujte objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) rovnajúci sa objemu lieku IMULDOSA, ktorý sa má pridať (odstráňte 26 ml chloridu sodného na každú potrebnú injekčnú liekovku lieku IMULDOSA, pri 2 injekčných liekovkách – odstráňte 52 ml, pri 3 injekčných liekovkách odstráňte 78 ml, pri 4 injekčných liekovkách – odstráňte 104 ml).
3. Odoberte 26 ml lieku IMULDOSA z každej potrebnej injekčnej liekovky a pridajte ich do 250 ml infúzneho vaku. Konečný objem v infúznom vaku má byť 250 ml. Jemne pomiešajte.
4. Pred infúziou vizuálne skontrolujte zriedený roztok. Nepoužite ho, ak spozorujete viditeľné nepriehľadné častice, sfarbenie alebo cudzie častice.
5. Zriedený roztok podávajte infúzne počas najmenej jednej hodiny. Po zriedení sa má podanie infúzie dokončiť do 24 hodín od zriedenia v infúznom vaku.
6. Použite len infúzny set s in-line sterilným nepyrogénnym filtrom s nízkou väzbou bielkovín (veľkosť pórov 0,2 mikrometra).
7. Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Uchovávanie

Ak je to potrebné, zriedený infúzny roztok sa môže uchovávať pri izbovej teplote. Podanie infúzie sa má dokončiť do 24 hodín od zriedenia v infúznom vaku. Neuchovávajú sa v mrazničke.

Písomná informácia pre používateľa

IMULDOSA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke ustekinumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, než začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Táto písomná informácia bola napísaná pre používateľa lieku. Ak ste rodič alebo ošetrovateľ, ktorý bude podávať liek IMULDOSA dieťaťu, prečítajte si, prosím, pozorne tieto informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IMULDOSA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek IMULDOSA
3. Ako používať liek IMULDOSA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek IMULDOSA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMULDOSA a na čo sa používa

Čo je IMULDOSA

IMULDOSA obsahuje liečivo „ustekinumab“, monoklonovú protilátku. Monoklonové protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa výhradne na niektoré bielkoviny v tele.

IMULDOSA patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“. Tieto lieky utlmujú časť imunitného systému.

Na čo sa IMULDOSA používa

IMULDOSA sa používa na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- ložisková psoriáza – u dospelých a detí vo veku 6 rokov a starších,
- psoriatická artritída – u dospelých,
- stredne závažná až závažná Crohnova choroba – u dospelých

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je ochorenie kože spôsobujúce zápal, ktorý postihuje kožu a nechty. IMULDOSA zmierňuje zápal a iné známky tohto ochorenia.

IMULDOSA sa používa u dospelých so stredne závažnou až závažnou ložiskovou formou psoriázy, ktorí nemôžu používať cyklosporín, metotrexát alebo fototerapiu alebo ktorí nereagujú na tieto liečby.

IMULDOSA sa používa u detí a dospievajúcich vo veku 6 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou ložiskovou formou psoriázy, ktorí nie sú schopní znášať fototerapiu alebo iné systémové

liečby alebo ktorí nereagujú na tieto liečby.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, zvyčajne sprevádzané psoriázou. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, najskôr budete dostávať iné lieky. V prípade, že nebudete dostatočne dobre odpovedať na tieto lieky, môže vám byť podaný liek IMULDOSA na:

- zmiernenie známk a príznakov vášho ochorenia,
- zlepšenie vášho fyzického stavu,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najskôr budete dostávať iné lieky. Ak neodpovedáte v dostatočnej miere alebo netolerujete tieto lieky, môžete dostať liek IMULDOSA na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek IMULDOSA

Nepoužívajte liek IMULDOSA

- **ak ste alergický na ustekinumab** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v 6. časti).
- **ak máte aktívne infekčné ochorenie**, o ktorom si váš lekár myslí, že je závažné.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom ešte pred použitím lieku IMULDOSA.

Upozornenia a opatrenia

Poradte sa s lekárom alebo lekárnikom ešte pred použitím lieku IMULDOSA. Pred každou liečbou lekár skontroluje váš zdravotný stav. Uistite sa, že ste pred každou liečbou lekárovi povedali o všetkých svojich chorobách. Takisto informujte svojho lekára o tom, ak ste nedávno prišli do kontaktu s niekým, kto mohol mať tuberkulózu. Predtým, ako začnete dostávať liek IMULDOSA, vás lekár vyšetří a urobí test na tuberkulózu. Ak sa lekár domnieva, že vám hrozí riziko tuberkulózy, môžete dostať lieky na jej liečbu.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

IMULDOSA môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, vrátane alergických reakcií a infekcií. Kým používate liek IMULDOSA, musíte si dávať pozor na niektoré známky ochorenia. Úplný zoznam týchto vedľajších účinkov nájdete pod „Závažné vedľajšie účinky“ v 4. časti.

Povedzte svojmu lekárovi skôr, ako použijete liek IMULDOSA:

- **Ak sa u vás niekedy vyskytla alergická reakcia na liek IMULDOSA.** Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
- **Ak máte alebo ste niekedy mali akýkoľvek typ nádoru** – pretože imunosupresíva ako IMULDOSA utlmujú časť imunitného systému. To môže zvýšiť riziko vzniku nádoru.
- **Ak ste boli liečení na psoriázu inými biologickými liekmi (lieky vyrobené z biologického zdroja a zvyčajne podávané injekčne)** – riziko rakoviny môže byť vyššie
- **Ak máte alebo ste nedávno mali infekciu.**
- **Ak máte akékoľvek nové alebo meniace sa lézie v rámci miest so psoriázou alebo na normálnej koži.**
- **Ak dostávate inú liečbu psoriázy a/alebo psoriatickej artritídy** – napr. iné imunosupresívum alebo fototerapiu (tzn. keď sa vaše telo lieči druhom ultrafialového (UV) žiarenia). Tieto liečby môžu tiež utlmiť časť imunitného systému. Kombinácia týchto druhov liečby s liekom IMULDOSA sa neskúmala. Je však možné, že môže zvyšovať riziko vzniku ochorení súvisiacich s útlmom imunitného systému.
- **Ak dostávate alebo ste dostávali injekcie na liečbu alergií** – nie je známe, či ich IMULDOSA môže ovplyvniť.
- **Ak máte 65 rokov a viac** – infekcie môžete dostať s vyššou pravdepodobnosťou.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete používať liek IMULDOSA.

U niektorých pacientov sa počas liečby ustekinumabom vyskytli reakcie podobné lupusu vrátane kožného lupusu alebo syndrómu podobnému lupusu. Ak sa u vás objaví červená, vyvýšená, šupinatá vyrážka, niekedy s tmavším ohraničením v oblastiach kože, ktoré sú vystavené slnku, alebo ak sa u vás vyskytnú bolesti kĺbov, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.

Srdcový infarkt a cievna mozgová príhoda

Srdcový infarkt a cievne mozgové príhody boli pozorované v štúdií u pacientov so psoriázou liečených ustekinumabom. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať vaše rizikové faktory srdcového ochorenia a cievnej mozgovej príhody, aby sa zabezpečilo, že sú vhodne liečené. Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc ak sa u vás vyskytne bolesť na hrudi, slabosť alebo nezvyčajný pocit na jednej strane tela, pokles tváre alebo poruchy reči alebo zraku.

Deti a dospievajúci

IMULDOSA sa neodporúča podávať deťom so psoriázou mladším ako 6 rokov, ani deťom so psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou mladším ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupine sa daný liek neskúmal.

Iné lieky, vakcíny a IMULDOSA

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky,
- ak ste prednedávnom dostali, alebo dostanete vakcínu. Niektoré druhy vakcín (živé vakcíny) sa nesmú podávať počas používania lieku IMULDOSA.
- Ak ste dostávali liek IMULDOSA počas tehotenstva, informujte lekára svojho dieťaťa o liečbe liekom IMULDOSA predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek vakcínu vrátane živých vakcín, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy). Živé vakcíny sa neodporúčajú pre vaše dieťa počas prvých dvanástich mesiacov po narodení, ak ste počas tehotenstva dostávali liek IMULDOSA, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom skôr ako začnete používať tento liek.
- U detí vystavených lieku Imuldosa v maternici sa nepozorovalo vyššie riziko vrodených chýb. Skúsenosti s liekom Imuldosa u tehotných žien sú však obmedzené. Preto je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Imuldosa v tehotenstve.
- Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa vyhnúť sa otehotneniu a používať vhodnú antikoncepciu počas terapie liekom Imuldosa a aspoň 15 týždňov po liečbe.
- Imuldosa môže prechádzať placentou do nenarodeného dieťaťa. Ak ste dostávali liek Imuldosa počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, ak ste počas tehotenstva dostávali liek Imuldosa, ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Živé vakcíny, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy), sa neodporúčajú pre vaše dieťa počas prvých dvanástich mesiacov po narodení, ak ste počas tehotenstva dostávali liek Imuldosa, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.
- Ustekinumab môže vo veľmi malých množstvách prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom. Spolu so svojím lekárom rozhodnete, či máte dojčiť alebo používať liek Imuldosa – nerobte oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

IMULDOSA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

IMULDOSA obsahuje polysorbát

IMULDOSA obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 v jednej jednotke objemu, čo zodpovedá 0,02 mg v jednej 45 mg dávke.

Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek známe alergie.

3. Ako používať liek IMULDOSA

Liek IMULDOSA je určený na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe ochorení, na ktoré je liek IMULDOSA určený.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára. Dohodnite si s lekárom termín, kedy máte dostať injekciu a nasledujúce kontroly.

V akom množstve sa IMULDOSA podáva

Lekár rozhodne, aké množstvo lieku IMULDOSA potrebujete použiť a ako dlho liek budete dostávať.

Dospelí vo veku 18 rokov alebo starší

Psoriáza alebo psoriatická artritída

- Odporúčaná počiatočná dávka je 45 mg lieku IMULDOSA. Pacienti s telesnou hmotnosťou viac než 100 kilogramov (kg) môžu začať s dávkou 90 mg namiesto 45 mg.
- Po počiatočnej dávke dostanete ďalšiu dávku po 4 týždňoch, a potom každých 12 týždňov. Nasledujúce dávky sú zvyčajne rovnaké ako úvodná dávka.

Crohnova choroba

- Počas liečby vám prvú dávku, približne 6 mg/kg lieku IMULDOSA, podá lekár prostredníctvom infúzie do žily na ramene (intravenózna infúzia). Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg lieku IMULDOSA po 8 týždňoch, potom ďalej každých 12 týždňov prostredníctvom injekcie pod kožu („subkutánne“).
- Niektorým pacientom môže byť po prvej injekcii pod kožu podaných 90 mg lieku IMULDOSA každých 8 týždňov. Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať svoju ďalšiu dávku.

Deti a dospievajúci vo veku 6 rokov alebo starší

Psoriáza

- Lekár stanoví správnu dávku pre vás, vrátane množstva (objemu) lieku IMULDOSA, ktoré sa má injikovať, s cieľom podania správnej dávky. Správna dávka pre vás bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti v čase podania každej dávky.
- Ak vážite menej ako 60 kg, nie je k dispozícii žiadna forma dávkovania lieku IMULDOSA pre deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg, preto sa majú použiť iné prípravky obsahujúce ustekinumab.
- Ak vážite 60 kg až 100 kg, odporúčaná dávka je 45 mg lieku IMULDOSA.
- Ak vážite viac ako 100 kg, odporúčaná dávka lieku IMULDOSA je 90 mg.
- Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 12 týždňov.

Ako sa IMULDOSA podáva

- IMULDOSA sa podáva ako injekcia pod kožu („subkutánne“). Na začiatku liečby podáva liek IMULDOSA lekársky alebo ošetrovateľský personál.
- Môžete sa však s lekárom dohodnúť, že si budete liek IMULDOSA podávať sami. V tomto prípade vás poučia, ako sa injekcia podáva.
- Návod, ako treba podať liek IMULDOSA, nájdete na konci tejto písomnej informácie v časti „Pokyny na podávanie lieku“.

Ak máte nejaké otázky, ako si podávať liek, porozprávajte sa s lekárom.

Ak použijete viac lieku IMULDOSA, ako máte

Ak ste použili alebo vám podali priveľa lieku IMULDOSA, ihneď to oznámte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť liek IMULDOSA

Ak ste zabudli na podanie dávky lieku, vyhľadajte lekára alebo lekárnika. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať liek IMULDOSA

Vysadiť liek IMULDOSA nie je nebezpečné. Ak prestanete liek používať, vaše príznaky sa môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

U niektorých pacientov sa môžu prejaviť vážne nežiaduce účinky, ktoré môžu potrebovať urgentnú liečbu.

Alergické reakcie – môžu potrebovať urgentnú liečbu. Ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo urgentnú lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov.

- Závažné alergické reakcie („anafylaxia“) sú u ľudí užívajúcich liek IMULDOSA zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí). Prejavy zahŕňajú:
 - ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním,
 - nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť točenie hlavy alebo závrat,
 - opuch tváre, pier, úst alebo hrdla.
- Časté prejavy alergickej reakcie zahŕňajú vyrážku na koži a žihľavku (tieto môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí).

V zriedkavých prípadoch boli u pacientov, ktorí dostávajú ustekinumab, hlásené alergické pľúcne reakcie a zápal pľúc. Ak sa u vás objavia príznaky ako kašeľ, dýchavičnosť a horúčka, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Ak máte závažnú alergickú reakciu, váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete ďalej liek IMULDOSA používať.

Infekcie – môžu potrebovať urgentnú liečbu. Ihneď vyhľadajte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov.

- Infekcie nosa alebo hrdla a nádcha sú časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí).
- Infekcie hrudníka sú menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí).
- Zápal podkožného tkaniva („celulitída“) je menej častý (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí).
- Pásový opar (druh bolestivej vyrážky s pľuzgiermi) je menej častý (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí).

IMULDOSA môže oslabiť vašu schopnosť bojovať s infekciami. Niektoré infekcie môžu mať závažný priebeh a môžu zahŕňať infekcie spôsobené vírusmi, plesňami, baktériami (vrátane tuberkulózy) alebo parazitmi vrátane infekcií, ktoré sa vyskytujú hlavne u ľudí s oslabeným imunitným systémom (oportúnne infekcie). U pacientov liečených ustekinumabom boli hlásené oportúnne infekcie mozgu (encefalitída, meningitída), pľúc a oka.

Kým používate liek IMULDOSA, musíte si dávať pozor na prejavy infekcie. Tieto môžu zahŕňať:

- horúčku, príznaky podobné chrípke, nočné potenie, úbytok telesnej hmotnosti,
- pocit únavy alebo skrátenie dychu; kašeľ, ktorý neprestáva,
- teplú, červenú a bolestivú kožu alebo bolestivú kožu s pľuzgiermi,
- pálenie pri močení,

- hnačku,
- poruchy zraku alebo stratu zraku,
- bolesť hlavy, stuhnutosť krku, citlivosť na svetlo, nevoľnosť alebo zmätenosť.

Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov infekcie, ihneď sa obráťte na svojho lekára. Môžu to byť prejavy infekcií, ako sú infekcie hrudníka, kožné infekcie, pásový opar alebo oportúnne infekcie, ktoré môžu mať závažné komplikácie. Obráťte sa na svojho lekára v prípade, že máte infekčné ochorenie, ktoré neprechádza alebo sa ustavične vracia. Váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete používať liek IMULDOSA, kým infekčné ochorenie neprejde. Lekárovi tiež oznámte, ak máte nejaké otvorené rany alebo preležaniny, pretože by sa mohli infikovať.

Odlupovanie kože – zvýšenie sčervenania a odlupovania kože na väčšej časti tela môže byť príznakom erythrodermálnej psoriázy alebo exfoliatívnej dermatitídy, ktoré sú obe vážnymi ochoreniami kože. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Iné vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- hnačka,
- nutkanie na vracanie,
- vracanie,
- pocit únavy,
- závrat,
- bolesť hlavy,
- svrbenie („pruritus“),
- bolesť chrbta, svalov alebo kĺbov,
- bolesť hrdla,
- začervenanie a bolesť v mieste podania injekcie
- zápal prínosových dutín.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- infekcie zubov,
- vaginálna kvasinková infekcia,
- depresia,
- upchatý alebo plný nos,
- krvácanie, podliatiny, zatvrdnutie, opuch a svrbenie v mieste, kde sa injekcia podáva,
- pocit slabosti,
- ovisnutie očného viečka a ovisnutie svalov na jednej strane tváre („ochrnutie tváre“ alebo „Bellovo ochrnutie“), ktoré je zvyčajne dočasné,
- zmena charakteru psoriázy so začervenaním a s novými malými, žltými alebo bielymi pľuzgiermi na koži, niekedy sprevádzaná horúčkou (pustulárna psoriáza),
- odlupovanie kože (exfoliácia kože),
- akné.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- sčervenanie a odlupovanie kože na väčšej časti tela, ktoré môže svrbieť alebo bolieť (exfoliatívna dermatitída). Podobné príznaky sa niekedy vyvinú ako prirodzená zmena typu príznakov psoriázy (erythrodermálna psoriáza),
- zápal malých krvných ciev, čo môže viesť ku kožnej vyrážke s malými červenými alebo fialovými hrčkami, horúčke alebo bolesti kĺbov (vaskulitída).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí):

- pľuzgiere na koži, ktoré môžu byť červené, svrbivé a bolestivé (bulózne pemfigoid),
- kožný lupus alebo syndróm podobný lupusu (červená, vyvýšená šupinatá vyrážka na miestach kože vystavených slnku, prípadne s bolesťami kĺbov).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek IMULDOSA

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Uchováajte naplnenú striekačku vo vonkajšom papierovom obale na ochranu pred svetlom.
- V prípade potreby môžu byť jednotlivé naplnené injekčné striekačky lieku IMULDOSA uchovávané aj pri izbovej teplote do 30 °C jednorazovo maximálne počas 30 dní v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom. Zaznamenajte dátum, kedy ste prvýkrát vybrali naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a dátum likvidácie na miesto na to určené na škatuli. Dátum likvidácie nesmie presiahnuť pôvodný dátum expirácie uvedený na škatuli. Ak bola injekčná striekačka uchovávaná pri izbovej teplote (do 30 °C), nemá sa naspäť vrátiť do chladničky. Injekčnú striekačku zlikvidujte, ak sa nepoužije do 30 dní uchovávania pri izbovej teplote alebo v čase pôvodnej expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.
- Naplnené striekačky s liekom IMULDOSA nepretrepávajte. Dlhodobejšie prudké trasenie môže liek znehodnotiť.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a papierovom obale po skratke „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci,
- ak tekutina zmenila farbu, je mútna alebo v nej vidíte plávať cudzorodé častice (pozrite 6. časť „Ako vyzerá IMULDOSA a obsah balenia“),
- ak je vám známe alebo ak sa domnievate, že liek bol vystavený extrémnym teplotám (napr. náhodne zmrazený alebo zahriaty),
- ak sa liekom prudko triaslo.

IMULDOSA je na jednorazové použitie. Nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej striekačke, sa má vyhodiť. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMULDOSA obsahuje

- Liečivo je ustekinumab. Jedna naplnená striekačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.
- Ďalšie zložky sú L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda, na injekcie.

Ako vyzerá IMULDOSA a obsah balenia

IMULDOSA je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescenčný roztok. Liek sa dodáva v papierovom obale a obsahuje jednu jednorazovú dávku v sklenej, 1 ml naplnenej injekčnej striekačke. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčného roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

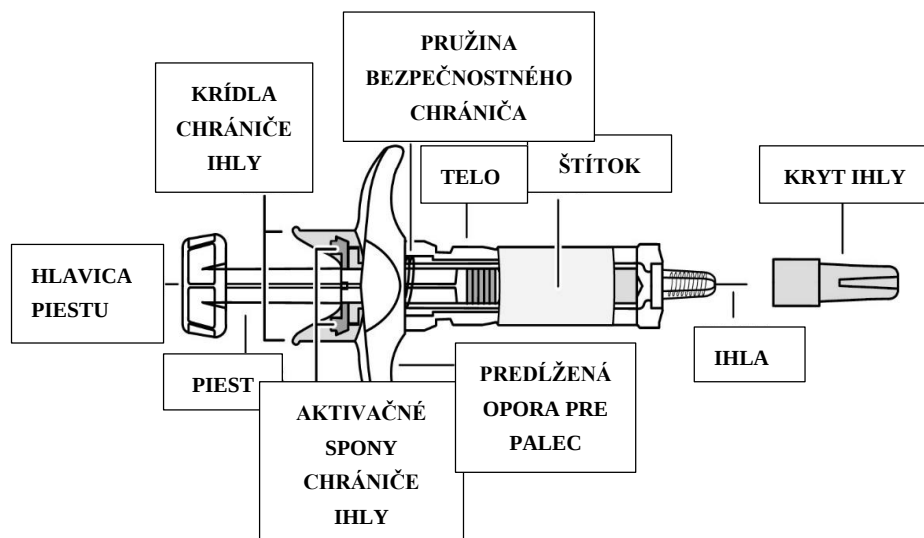
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Pokyny na podávanie lieku

Na začiatku liečby vám prvú injekciu podá lekársky personál. Vy a váš lekár sa však môžete rozhodnúť, že si budete liek IMULDOSA podávať sami. V tomto prípade vás poučia, ako sa injekcia lieku IMULDOSA podáva. Ak máte nejaké otázky, ako si podávať liek, porozprávajte sa s lekárom.

- Nemiešajte liek IMULDOSA s inými injekčnými tekutinami.
- Naplnenými striekačkami s liekom IMULDOSA netraste. Je to preto, že prudké trasenie môže liek znehodnotiť. Nepoužívajte liek, ak sa ním silno triaslo.

Obrázok 1 znázorňuje, ako vyzerá naplnená striekačka.



Obrázok 1

1. Skontrolujte počet naplnených striekačiek a pripravte si potrebný materiál:

Príprava na použitie naplnenej striekačky

- Vyberte naplnenú striekačku (striekačky) z chladničky. Nechajte naplnenú striekačku postáť mimo škatule približne pol hodiny. Tekutina tým získa vhodnú teplotu na podanie injekcie (izbová teplota). Počas tejto doby neodstraňujte zo striekačky kryt ihly.
- Držte naplnenú striekačku za jej telo, ihla s krytom smeruje nahor.
- Nedržte ju za hlavicu piestu, piest, krídla chrániace ihly alebo kryt ihly.
- Piest nikdy nevyťahujte.
- Z naplnenej striekačky neodstraňujte kryt ihly, kým tak nebude uvedené v pokynoch.
- Nedotýkajte sa aktivačných spôn, chráničov ihly, aby nedošlo k predčasnému prekrytiu ihly ochranným krytom.

2. Skontrolujte naplnenú striekačku (striekačky), aby ste si boli istí, že:

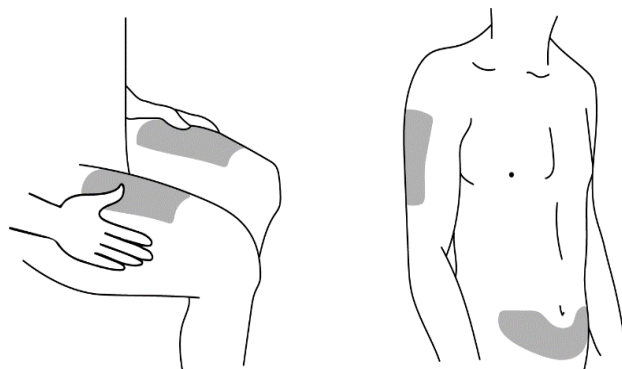
- počet naplnených striekačiek a sila je správna:
 - Ak je pre vás určená dávka 45 mg, dostanete jednu 45 mg naplnenú striekačku s liekom IMULDOSA.
 - Ak je pre vás určená dávka 90 mg, dostanete dve 45 mg naplnené striekačky s liekom IMULDOSA a bude potrebné, aby ste si podali dve injekcie. Vyberte si dve rôzne miesta na podanie injekcií (napr. jednu injekciu do pravého stehna a druhú injekciu do ľavého stehna) a injekcie podajte jednu za druhou.
- máte správny liek,
- neuplynula doba použiteľnosti lieku,
- naplnená striekačka nie je poškodená,
- roztok v naplnenej striekačke je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescencný,
- roztok v naplnenej striekačke nemá zmenenú farbu ani nie je zakalený a neobsahuje žiadne cudzorodé častice,
- roztok v naplnenej striekačke nie je zamrznutý.

Prineste si všetko potrebné a položte to na čistý povrch. Patria sem antiseptické utierky, vata alebo gáza a kontajner na ostré predmety.

Zvoľte a pripravte si miesto vpichu injekcie:

Zvoľte miesto vpichu injekcie (pozri obrázok 2).

- IMULDOSA sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne).
- Vhodné miesta na injekciu sú horná časť stehna alebo okolie brucha najmenej 5 cm od pupka.
- Podľa možnosti si nevyberte miesta so známami psoriázy na koži.
- Ak vám niekto pomáha pri podávaní injekcie, potom možno zvoliť ako miesto na pichnutie injekcie aj hornú časť ramena.



*Sivé plochy sú odporúčané miesta pre podanie injekcie.

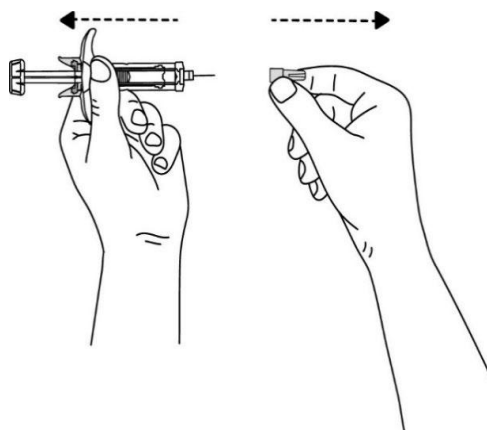
Obrázok 2

Pripravte si miesto vpichu injekcie.

- Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
- Antiseptickou utierkou vyčistite miesto vpichu injekcie do kože.
- Pred podaním injekcie sa už tohto miesta **nedotýkajte**.

3. Odstráňte kryt ihly (pozri obrázok 3):

- Kryt ihly sa nemá odstrániť, kým nie ste pripravený podať dávku.
- Uchopte naplnenú striekačku, držte telo striekačky jednou rukou.
- Vytiahnite kryt ihly a zahodte ho. Počas tohto úkonu sa nedotýkajte piestu.



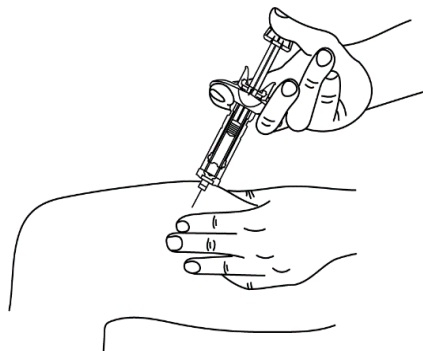
Obrázok 3

- Môžete si všimnúť vzduchové bubliny v striekačke alebo kvapku tekutiny na konci ihly. Je to normálne a netreba ich odstraňovať.
- Nedotýkajte sa ihly a ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu.

- Naplnenú striekačku nepoužite, ak spadla bez krytu nasadeného na ihle. Ak sa to stane, prosím, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- Dávku podajte ihneď po odstránení krytu ihly.

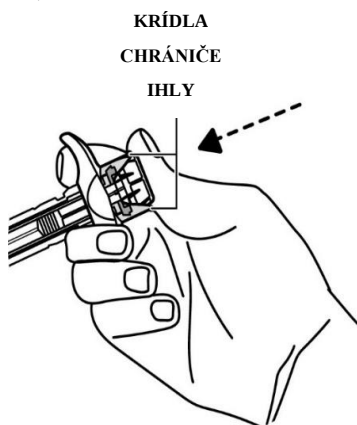
4. Podajte dávku:

- Držte naplnenú striekačku jednou rukou medzi prostredníkom a ukazovákom a palec položte na hlavicu piestu; druhú ruku použite na jemný vpich do očistenej kože medzi vaším palcom a ukazovákom. Kožu príliš nestláčajte.
- Piest nikdy neťahajte.
- Jedným a rýchlym pohybom vpichnete ihlu cez kožu tak hlboko, ako to pôjde (pozri obrázok 4).



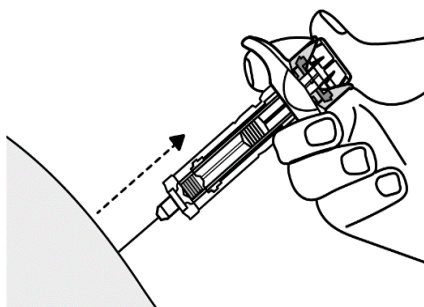
Obrázok 4

- Podajte celý liek tak, že tlačíte piest, kým sa hlavica piestu dostane celkom medzi krídla chrániace ihlu (pozri obrázok 5).



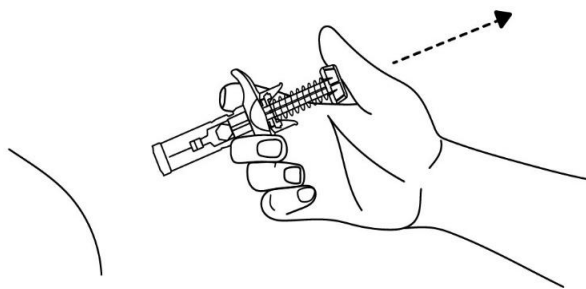
Obrázok 5

- Keď je piest zatlačený na doraz, neprestávajte tlačiť na hlavicu piestu a vytiahnite ihlu z kože (pozri obrázok 6).



Obrázok 6

- Pomaly uvoľňujte palec z hlavice piestu, aby sa mohla prázdna striekačka vysunúť tak, že sa celá ihla pokryje ochranným krytom ihly, ako je zobrazené na obrázku 7:



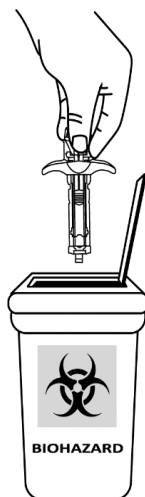
Obrázok 7

5. Po injekcii:

- Pritlačte antiseptickú utierku na miesto vpichu injekcie a podržte ju tam pár sekúnd.
- V mieste podania injekcie sa môže objaviť trochu krvi alebo tekutina. Je to normálne.
- Miesto podania injekcie môžete pritlačiť vatou alebo gázou a 10 sekúnd podržať.
- Kožu v mieste podania injekcie nešúchajte. Ak je to potrebné, miesto podania injekcie môžete prekryť náplastou.

6. Likvidácia:

- Použité striekačky treba odložiť do obalu odolného proti prepichnutiu ako je nepriepustný kontajner na ostré predmety (pozri obrázok 8). Nikdy nepoužívajte striekačku opakovane pre svoju bezpečnosť a svoje zdravie a pre bezpečnosť ostatných. Kontajner zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.
- Antiseptické utierky a iné pomôcky možno likvidovať domovým odpadom.



Obrázok 8

Písomná informácia pre používateľa

IMULDOSA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke ustekinumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, než začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Táto písomná informácia bola napísaná pre používateľa lieku. Ak ste rodič alebo ošetrovateľ, ktorý bude podávať liek IMULDOSA dieťaťu, prečítajte si, prosím, pozorne tieto informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IMULDOSA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek IMULDOSA
3. Ako používať liek IMULDOSA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek IMULDOSA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMULDOSA a na čo sa používa

Čo je IMULDOSA

IMULDOSA obsahuje liečivo „ustekinumab“, monoklonovú protilátku. Monoklonové protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa výhradne na niektoré bielkoviny v tele.

IMULDOSA patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“. Tieto lieky utlmujú časť imunitného systému.

Na čo sa IMULDOSA používa

IMULDOSA sa používa na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- ložisková psoriáza – u dospelých a detí vo veku 6 rokov a starších
- psoriatická artritída – u dospelých
- stredne závažná až závažná Crohnova choroba – u dospelých

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je ochorenie kože spôsobujúce zápal, ktorý postihuje kožu a nechty. IMULDOSA zmierňuje zápal a iné známky tohto ochorenia.

IMULDOSA sa používa u dospelých so stredne závažnou až závažnou ložiskovou formou psoriázy, ktorí nemôžu používať cyklosporín, metotrexát alebo fototerapiu alebo ktorí nereagujú na tieto liečby.

IMULDOSA sa používa u detí a dospievajúcich vo veku 6 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou ložiskovou formou psoriázy, ktorí nie sú schopní znášať fototerapiu alebo iné systémové

liečby alebo ktorí nereagujú na tieto liečby.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, zvyčajne sprevádzané psoriázou. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, najskôr budete dostávať iné lieky. V prípade, že nebudete dostatočne dobre odpovedať na tieto lieky, môže vám byť podaný liek IMULDOSA na:

- zmiernenie známk a príznakov vášho ochorenia,
- zlepšenie vášho fyzického stavu,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najskôr budete dostávať iné lieky. Ak neodpovedáte v dostatočnej miere alebo netolerujete tieto lieky, môžete dostať liek IMULDOSA na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek IMULDOSA

Nepoužívajte liek IMULDOSA

- **ak ste alergický na ustekinumab** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v 6. časti),
- **ak máte aktívne infekčné ochorenie**, o ktorom si váš lekár myslí, že je závažné.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom ešte pred použitím lieku IMULDOSA.

Upozornenia a opatrenia

Poradte sa s lekárom alebo lekárnikom ešte pred použitím lieku IMULDOSA. Pred každou liečbou lekár skontroluje váš zdravotný stav. Uistite sa, že ste pred každou liečbou lekárovi povedali o všetkých svojich chorobách. Takisto informujte svojho lekára o tom, ak ste nedávno prišli do kontaktu s niekým, kto mohol mať tuberkulózu. Predtým, ako začnete dostávať liek IMULDOSA, vás lekár vyšetří a urobí test na tuberkulózu. Ak sa lekár domnieva, že vám hrozí riziko tuberkulózy, môžete dostať lieky na jej liečbu.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

IMULDOSA môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, vrátane alergických reakcií a infekcií. Kým používate liek IMULDOSA, musíte si dávať pozor na niektoré známky ochorenia. Úplný zoznam týchto vedľajších účinkov nájdete pod „Závažné vedľajšie účinky“ v 4. časti.

Povedzte svojmu lekárovi skôr, ako použijete liek IMULDOSA:

- **Ak sa u vás niekedy vyskytla alergická reakcia na liek IMULDOSA.** Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
- **Ak máte alebo ste niekedy mali akýkoľvek typ nádoru** – pretože imunosupresíva ako IMULDOSA utlmujú časť imunitného systému. To môže zvýšiť riziko vzniku nádoru.
- **Ak ste boli liečení na psoriázu inými biologickými liekmi (lieky vyrobené z biologického zdroja a zvyčajne podávané injekčne)** – riziko rakoviny môže byť vyššie
- **Ak máte alebo ste nedávno mali infekciu.**
- **Ak máte akékoľvek nové alebo meniace sa lézie v rámci miest so psoriázou alebo na normálnej koži.**
- **Ak dostávate inú liečbu psoriázy a/alebo psoriatickej artritídy** – napr. iné imunosupresívum alebo fototerapiu (tzn. keď sa vaše telo lieči druhom ultrafialového (UV) žiarenia). Tieto liečby môžu tiež utlmiť časť imunitného systému. Kombinácia týchto druhov liečby s liekom IMULDOSA sa neskúmala. Je však možné, že môže zvyšovať riziko vzniku ochorení súvisiacich s útlmom imunitného systému.
- **Ak dostávate alebo ste dostávali injekcie na liečbu alergií** – nie je známe, či ich IMULDOSA môže ovplyvniť.
- **Ak máte 65 rokov a viac** – infekcie môžete dostať s vyššou pravdepodobnosťou.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete používať liek IMULDOSA.

U niektorých pacientov sa počas liečby ustekinumabom vyskytli reakcie podobné lupusu vrátane kožného lupusu alebo syndrómu podobnému lupusu. Ak sa u vás objaví červená, vyvýšená, šupinatá vyrážka, niekedy s tmavším ohraničením v oblastiach kože, ktoré sú vystavené slnku, alebo ak sa u vás vyskytnú bolesti kĺbov, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.

Srdcový infarkt a cievna mozgová príhoda

Srdcový infarkt a cievne mozgové príhody boli pozorované v štúdií u pacientov so psoriázou liečených ustekinumabom. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať vaše rizikové faktory srdcového ochorenia a cievnej mozgovej príhody, aby sa zabezpečilo, že sú vhodne liečené. Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc ak sa u vás vyskytne bolesť na hrudi, slabosť alebo nezvyčajný pocit na jednej strane tela, pokles tváre alebo poruchy reči alebo zraku.

Deti a dospievajúci

IMULDOSA sa neodporúča podávať deťom so psoriázou mladším ako 6 rokov, ani deťom so psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou mladším ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupine sa daný liek neskúmal.

Iné lieky, vakcíny a IMULDOSA

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky,
- ak ste prednedávnom dostali, alebo dostanete vakcínu. Niektoré druhy vakcín (živé vakcíny) sa nesmú podávať počas používania lieku IMULDOSA.
- Ak ste dostávali liek IMULDOSA počas tehotenstva, informujte lekára svojho dieťaťa o liečbe liekom IMULDOSA predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek vakcínu vrátane živých vakcín, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy). Živé vakcíny sa neodporúčajú pre vaše dieťa počas prvých dvanástich mesiacov po narodení, ak ste počas tehotenstva dostávali liek IMULDOSA, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom skôr ako začnete používať tento liek.
- U detí vystavených lieku Imuldosa v maternici sa nepozorovalo vyššie riziko vrodených chýb. Skúsenosti so liekom Imuldosa u tehotných žien sú však obmedzené. Preto je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Imuldosa v tehotenstve.
- Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa vyhnúť sa otehotneniu a používať vhodnú antikoncepciu počas terapie liekom Imuldosa a aspoň 15 týždňov po liečbe.
- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.
- Imuldosa môže prechádzať placentou do nenarodeného dieťaťa. Ak ste dostávali liek Imuldosa počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, ak ste počas tehotenstva dostávali liek Imuldosa, ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Živé vakcíny, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy), sa neodporúčajú pre vaše dieťa počas prvých dvanástich mesiacov po narodení, ak ste počas tehotenstva dostávali liek Imuldosa, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.
- Ustekinumab môže vo veľmi malých množstvách prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom. Spolu so svojím lekárom rozhodnete, či máte dojčiť alebo používať liek Imuldosa – nerobte oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

IMULDOSA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

IMULDOSA obsahuje polysorbát

IMULDOSA obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 v jednej jednotke objemu, čo zodpovedá 0,04 mg v jednej 90 mg dávke.

Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek známe alergie.

3. Ako používať liek IMULDOSA

Liek IMULDOSA je určený na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe ochorení, na ktoré je liek IMULDOSA určený.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Dohodnite si s lekárom termín, kedy máte dostať injekciu a nasledujúce kontroly.

V akom množstve sa IMULDOSA podáva

Lekár rozhodne, aké množstvo lieku IMULDOSA potrebujete použiť a ako dlho liek budete dostávať.

Dospelí vo veku 18 rokov alebo starší

Psoriáza alebo psoriatická artritída

- Odporúčaná počiatočná dávka je 45 mg lieku IMULDOSA. Pacienti s telesnou hmotnosťou viac než 100 kilogramov (kg) môžu začať s dávkou 90 mg namiesto 45 mg.
- Po počiatočnej dávke dostanete ďalšiu dávku po 4 týždňoch, a potom každých 12 týždňov. Nasledujúce dávky sú zvyčajne rovnaké ako úvodná dávka.

Crohnova choroba

- Počas liečby vám prvú dávku, približne 6 mg/kg lieku IMULDOSA, podá lekár prostredníctvom infúzie do žily na ramene (intravenózna infúzia). Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg lieku IMULDOSA po 8 týždňoch, potom ďalej každých 12 týždňov prostredníctvom injekcie pod kožu („subkutánne“).
- Niektorým pacientom môže byť po prvej injekcii pod kožu podaných 90 mg lieku IMULDOSA každých 8 týždňov. váš lekár rozhodne, kedy máte dostať svoju ďalšiu dávku.

Deti a dospievajúci vo veku 6 rokov alebo starší

Psoriáza

- Lekár stanoví správnu dávku pre vás, vrátane množstva (objemu) lieku IMULDOSA, ktoré sa má injikovať, s cieľom podania správnej dávky. Správna dávka pre vás bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti v čase podania každej dávky.
- Ak vážite 60 kg až 100 kg, odporúčaná dávka je 45 mg lieku IMULDOSA.
- Ak vážite menej ako 60 kg, nie je k dispozícii žiadna forma dávkovania lieku IMULDOSA pre deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 60 kg, preto sa majú použiť iné prípravky obsahujúce ustekinumab.
- Ak vážite viac ako 100 kg, odporúčaná dávka lieku IMULDOSA je 90 mg.
- Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 12 týždňov.

Ako sa IMULDOSA podáva

- IMULDOSA sa podáva ako injekcia pod kožu („subkutánne“). Na začiatku liečby podáva liek IMULDOSA lekársky alebo ošetrovateľský personál.
- Môžete sa však s lekárom dohodnúť, že si budete liek IMULDOSA podávať sami. V tomto prípade vás poučia, ako sa injekcia s liekom IMULDOSA podáva.
- Návod ako treba podať liek IMULDOSA nájdete na konci tejto písomnej informácie v časti „Pokyny na podávanie lieku“.

Ak máte nejaké otázky, ako si podávať liek, porozprávajte sa s lekárom.

Ak použijete viac lieku IMULDOSA, ako máte

Ak ste použili alebo vám podali priveľa lieku IMULDOSA, ihneď to oznámte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť liek IMULDOSA

Ak ste zabudli na podanie dávky lieku, vyhľadajte lekára alebo lekárnika. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať liek IMULDOSA

Vysadiť liek IMULDOSA nie je nebezpečné. Ak prestanete liek používať, vaše príznaky sa môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

U niektorých pacientov sa môžu prejaviť vážne nežiaduce účinky, ktoré môžu potrebovať urgentnú liečbu.

Alergické reakcie – môžu potrebovať urgentnú liečbu. Ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo urgentnú lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov.

- Závažné alergické reakcie („anafylaxia“) sú u ľudí užívajúcich liek IMULDOSA zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí). Príznaky zahŕňajú:
 - ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním,
 - nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť točenie hlavy alebo závrat,
 - opuch tváre, pier, úst alebo hrdla.
- Časté príznaky alergickej reakcie zahŕňajú vyrážku na koži a žihľavku (tieto môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí).

V zriedkavých prípadoch boli u pacientov, ktorí dostávajú ustekinumab, hlásené alergické pľúcne reakcie a zápal pľúc. Ak sa u vás objavia príznaky ako kašeľ, dýchavičnosť a horúčka, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Ak máte závažnú alergickú reakciu, váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete ďalej liek IMULDOSA používať.

Infekcie – môžu potrebovať urgentnú liečbu. Ihneď vyhľadajte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov.

- Infekcie nosa alebo hrdla a nádcha sú časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí).
- Infekcie hrudníka sú menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí).
- Zápal podkožného tkaniva („celulitída“) je menej častý (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí).
- Pásový opar (druh bolestivej vyrážky s pľuzgiermi) je menej častý (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí).

IMULDOSA môže oslabiť vašu schopnosť bojovať s infekciami. Niektoré infekcie môžu mať závažný priebeh a môžu zahŕňať infekcie spôsobené vírusmi, plesňami, baktériami (vrátane tuberkulózy) alebo parazitmi vrátane infekcií, ktoré sa vyskytujú hlavne u ľudí s oslabeným imunitným systémom (oportúnne infekcie). U pacientov liečených ustekinumabom boli hlásené oportúnne infekcie mozgu (encefalitída, meningitída), pľúc a oka.

Kým používate liek IMULDOSA, musíte si dávať pozor na príznaky infekcie. Tieto môžu zahŕňať:

- horúčku, príznaky podobné chrípke, nočné potenie, úbytok telesnej hmotnosti,
- pocit únavy alebo skrátenie dychu; kašeľ, ktorý neprestáva,
- teplú, červenú a bolestivú kožu alebo bolestivú kožu s pľuzgiermi,
- pálenie pri močení,

- hnačku,
- poruchy zraku alebo stratu zraku,
- bolesť hlavy, stuhnutosť krku, citlivosť na svetlo, nevoľnosť alebo zmätenosť.

Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov infekcie, ihneď sa obráťte na svojho lekára. Môžu to byť prejavy infekcií, ako sú infekcie hrudníka, kožné infekcie, pásový opar alebo oportúnne infekcie, ktoré môžu mať závažné komplikácie. Obráťte sa na svojho lekára v prípade, že máte infekčné ochorenie, ktoré neprechádza alebo sa ustavične vracia. Váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete používať liek IMULDOSA, kým infekčné ochorenie neprejde. Lekárovi tiež oznámte, ak máte nejaké otvorené rany alebo preležaniny, pretože by sa mohli infikovať.

Odlupovanie kože – zvýšenie sčervenania a odlupovania kože na väčšej časti tela môže byť príznakom erythrodermálnej psoriázy alebo exfoliatívnej dermatitídy, ktoré sú obe vážnymi ochoreniami kože. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Iné vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- hnačka,
- nutkanie na vracanie,
- vracanie,
- pocit únavy,
- závrat,
- bolesť hlavy,
- svrbenie („pruritus“),
- bolesť chrbta, svalov alebo kĺbov,
- bolesť hrdla,
- začervenanie a bolesť v mieste podania injekcie
- zápal prínosových dutín.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- infekcie zubov,
- vaginálna kvasinková infekcia,
- depresia,
- upchatý alebo plný nos,
- krvácanie, podliatiny, zatvrdnutie, opuch a svrbenie v mieste, kde sa injekcia podáva,
- pocit slabosti,
- ovisnutie očného viečka a ovisnutie svalov na jednej strane tváre („ochrnutie tváre“ alebo „Bellovo ochrnutie“), ktoré je zvyčajne dočasné,
- zmena charakteru psoriázy so začervenaním a s novými malými, žltými alebo bielymi pľuzgiermi na koži, niekedy sprevádzaná horúčkou (pustulárna psoriáza),
- odlupovanie kože (exfoliácia kože),
- akné.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- sčervenanie a odlupovanie kože na väčšej časti tela, ktoré môže svrbieť alebo bolieť (exfoliatívna dermatitída). Podobné príznaky sa niekedy vyvinú ako prirodzená zmena typu príznakov psoriázy (erythrodermálna psoriáza),
- zápal malých krvných ciev, čo môže viesť ku kožnej vyrážke s malými červenými alebo fialovými hrčkami, horúčke alebo bolesti kĺbov (vaskulitída).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí):

- pľuzgiere na koži, ktoré môžu byť červené, svrbivé a bolestivé (bulózne pemfigoid),
- kožný lupus alebo syndróm podobný lupusu (červená, vyvýšená šupinatá vyrážka na miestach kože vystavených slnku, prípadne s bolesťami kĺbov).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek IMULDOSA

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Uchováajte naplnenú striekačku vo vonkajšom papierovom obale na ochranu pred svetlom.
- V prípade potreby môžu byť jednotlivé naplnené injekčné striekačky lieku IMULDOSA uchovávané aj pri izbovej teplote do 30 °C jednorazovo maximálne počas 30 dní v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom. Zaznamenajte dátum, kedy ste prvýkrát vybrali naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a dátum likvidácie na miesto na to určené na škatuli. Dátum likvidácie nesmie presiahnuť pôvodný dátum expirácie uvedený na škatuli. Ak bola injekčná striekačka uchovávaná pri izbovej teplote (do 30 °C), nemá sa naspäť vrátiť do chladničky. Injekčnú striekačku zlikvidujte, ak sa nepoužije do 30 dní uchovávania pri izbovej teplote alebo v čase pôvodnej expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.
- Naplnené striekačky s liekom IMULDOSA nepretrepávajte. Dlhodobejšie prudké trasenie môže liek znehodnotiť.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a papierovom obale po skratke „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci,
- ak tekutina zmenila farbu, je mútna alebo v nej vidíte plávať cudzorodé častice (pozrite 6. časť „Ako vyzerá IMULDOSA a obsah balenia“),
- ak je vám známe alebo ak sa domnievate, že liek bol vystavený extrémnym teplotám (napr. náhodne zmrazený alebo zahriaty),
- ak sa liekom prudko triaslo.

IMULDOSA je na jednorazové použitie. Nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej striekačke, sa má vyhodiť. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMULDOSA obsahuje

- Liečivo je ustekinumab. Jedna naplnená striekačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.
- Ďalšie zložky sú L-histidín, L-histidíniom-chlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda, na injekcie.

Ako vyzerá IMULDOSA a obsah balenia

IMULDOSA je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescenčný roztok. Liek sa dodáva v papierovom obale a obsahuje jednu jednorazovú dávku v sklenej, 1 ml naplnenej injekčnej striekačke. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčného roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

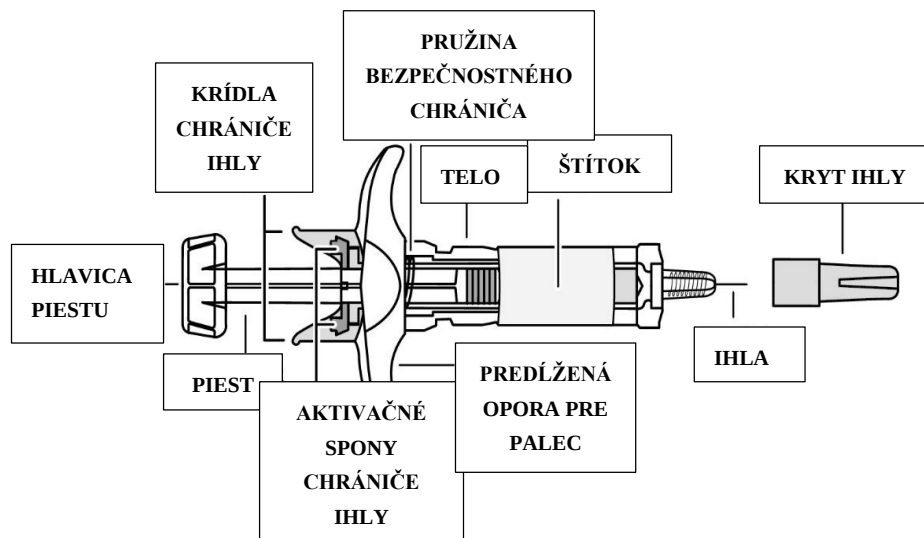
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pokyny na podávanie lieku

Na začiatku liečby vám prvú injekciu podá lekársky personál. Vy a váš lekár sa však môžete rozhodnúť, že si budete liek IMULDOSA podávať sami. V tomto prípade vás poučia, ako sa injekcia lieku IMULDOSA podáva. Ak máte nejaké otázky, ako si podávať liek, porozprávajte sa s lekárom.

- Nemiešajte liek IMULDOSA s inými injekčnými tekutinami.
- Naplnenými striekačkami s liekom IMULDOSA netraste. Je to preto, že prudké trasenie môže liek znehodnotiť. Nepoužívajte liek, ak sa ním silno triaslo.

Obrázok 1 znázorňuje, ako vyzerá naplnená striekačka.



Obrázok 1

1. Skontrolujte počet naplnených striekačiek a pripravte si potrebný materiál:

Príprava na použitie naplnenej striekačky

- Vyberte naplnenú striekačku (striekačky) z chladničky. Nechajte naplnenú striekačku postáť mimo škatule približne pol hodiny. Tekutina tým získa vhodnú teplotu na podanie injekcie (izbová teplota). Počas tejto doby neodstraňujte zo striekačky kryt ihly.
- Držte naplnenú striekačku za jej telo, ihla s krytom smeruje nahor.
- Nedržte ju za hlavicu piestu, piest, krídla chrániace ihly alebo kryt ihly.
- Piest nikdy nevyťahujte.
- Z naplnenej striekačky neodstraňujte kryt ihly, kým tak nebude uvedené v pokynoch.
- Nedotýkajte sa aktivačných spôn, chráničov ihly, aby nedošlo k predčasnému prekrytiu ihly ochranným krytom.

2. Skontrolujte naplnenú striekačku (striekačky), aby ste si boli istí, že:

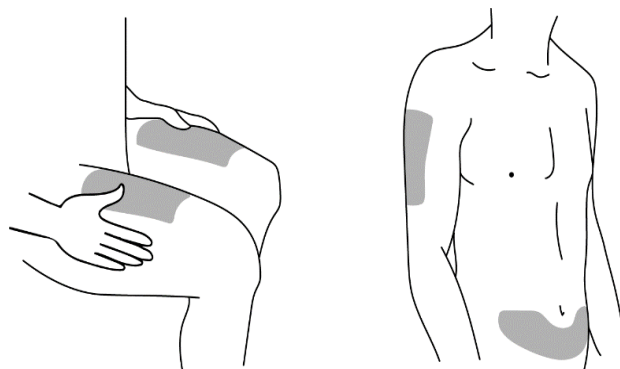
- počet naplnených striekačiek a sila je správna:
 - Ak je pre vás určená dávka 90 mg, dostanete jednu 90 mg naplnenú striekačku s liekom IMULDOSA.
- máte správny liek,
- neuplynula doba použiteľnosti lieku,
- naplnená striekačka nie je poškodená,
- roztok v naplnenej striekačke je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opalescencný,
- roztok v naplnenej striekačke nemá zmenenú farbu ani nie je zakalený a neobsahuje žiadne cudzorodé častice,
- roztok v naplnenej striekačke nie je zamrazený.

Prineste si všetko potrebné a položte to na čistý povrch. Patria sem antiseptické utierky, vata alebo gáza a kontajner na ostré predmety.

Zvoľte a pripravte si miesto vpichu injekcie:

Zvoľte miesto vpichu injekcie (pozri obrázok 2).

- IMULDOSA sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne).
- Vhodné miesta na injekciu sú horná časť stehna alebo okolie brucha najmenej 5 cm od pupka.
- Podľa možnosti si nevyberte miesta so známami psoriázy na koži.
- Ak vám niekto pomáha pri podávaní injekcie, potom možno zvoliť ako miesto na pichnutie injekcie aj hornú časť ramena.



*Sivé plochy sú odporúčané miesta pre podanie injekcie.

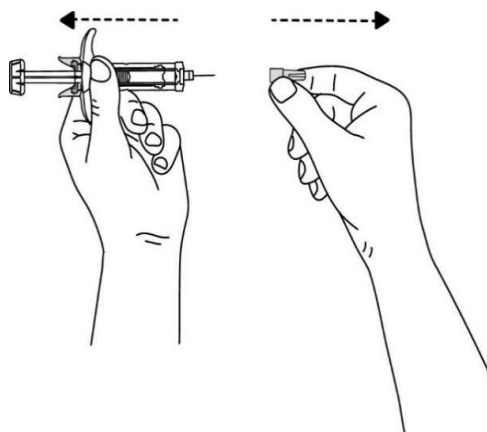
Obrázok 2

Prpravte si miesto vpichu injekcie.

- Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
- Antiseptickou utierkou vyčistite miesto vpichu injekcie do kože.
- Pred podaním injekcie sa už tohto miesta **nedotýkajte**.

3. Odstráňte kryt ihly (pozri obrázok 3):

- Kryt ihly sa nemá odstrániť, kým nie ste pripravený podať dávku.
- Uchopte naplnenú striekačku, držte telo striekačky jednou rukou.
- Vytiahnite kryt ihly a zahodte ho. Počas tohto úkonu sa nedotýkajte piestu.

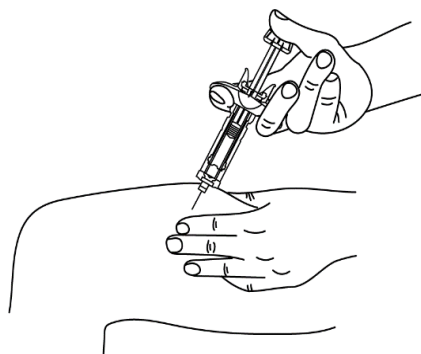


Obrázok 3

- Môžete si všimnúť vzduchové bubliny v striekačke alebo kvapku tekutiny na konci ihly. Je to normálne a netreba ich odstraňovať.
- Nedotýkajte sa ihly a ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu.
- Naplnenú striekačku nepoužite, ak spadla bez krytu nasadeného na ihle. Ak sa to stane, prosím, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- Dávku podajte ihneď po odstránení krytu ihly.

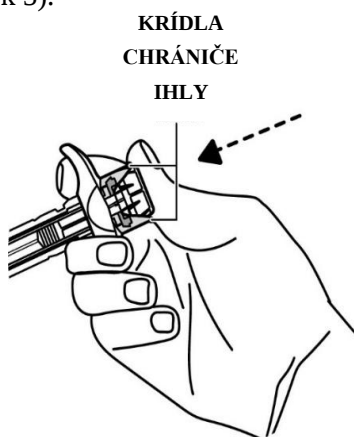
4. Podajte dávku:

- Držte naplnenú striekačku jednou rukou medzi prostredníkom a ukazovákom a palec položte na hlavicu piestu; druhú ruku použite na jemný vpich do očistenej kože medzi vašim palcom a ukazovákom. Kožu príliš nestláčajte.
- Piest nikdy neťahajte.
- Jedným a rýchlym pohybom vpichnete ihlu cez kožu tak hlboko, ako to pôjde (pozri obrázok 4).



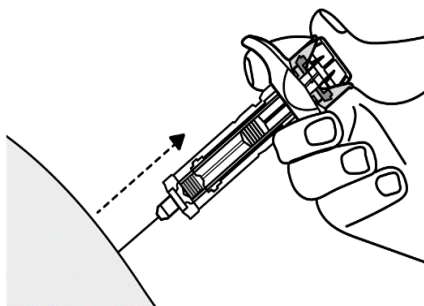
Obrázok 4

- Podajte celý liek tak, že tlačíte piest, kým sa hlavica piestu dostane celkom medzi krídla chrániace ihlu (pozri obrázok 5).



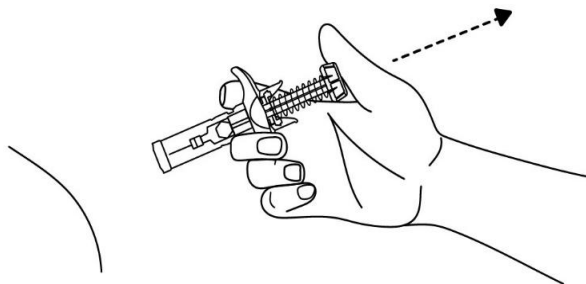
Obrázok 5

- Keď je piest zatlačený na doraz, neprestávajte tlačiť na hlavicu piestu a vytiahnite ihlu z kože (pozri obrázok 6).



Obrázok 6

- Pomaly uvoľňujte palec z hlavice piestu, aby sa mohla prázdna striekačka vysunúť tak, že sa celá ihla pokryje ochranným krytom ihly, ako je zobrazené na obrázku 7:



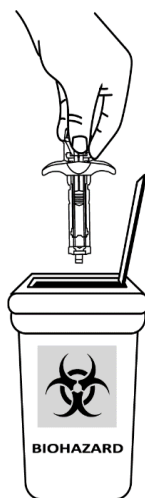
Obrázok 7

5. Po injekcii:

- Pritlačte antiseptickú utierku na miesto vpichu injekcie a podržte ju tam pár sekúnd.
- V mieste podania injekcie sa môže objaviť trochu krvi alebo tekutina. Je to normálne.
- Miesto podania injekcie môžete pritlačiť vatou alebo gázou a 10 sekúnd podržať.
- Kožu v mieste podania injekcie nešúchajte. Ak je to potrebné, miesto podania injekcie môžete prekryť náplastou.

6. Likvidácia:

- Použité striekačky treba odložiť do obalu odolnému proti prepichnutiu ako je nepriepustný kontajner na ostré predmety (pozri obrázok 8). Nikdy nepoužívajte striekačku opakovane pre svoju bezpečnosť a svoje zdravie a pre bezpečnosť ostatných. Kontajner zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.
- Antiseptické utierky a iné pomôcky možno likvidovať domovým odpadom.



Obrázok 8