

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

Usymro 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 monoklonálna protilátka IgG1 κ proti interleukínu (IL)-12/23, ktorá vzniká v bunkových líniiach ovárií čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovarian*, CHO) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocná látka so známym účinkom

Obsah polysorbátu

Usymro 130 mg koncentrát na infúzny roztok obsahuje 0,40 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý s pH 5,7-6,3 a osmolalitou 260-340 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Crohnova choroba u dospelých

Usymro je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo na terapiu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa TNF α bola neadekvátne, alebo došlo k strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Usymro je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo biologickú terapiu bola neadekvátne alebo takúto terapiu netolerujú.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Usymro koncentrát na infúzny roztok je určený na podávanie pod vedením a dozorom lekárov, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Crohnovej choroby.

Usymro koncentrát na infúzny roztok sa má použiť iba na intravenóznou indukčnú dávku.

Dávkovanie

Dospelí

Crohnova choroba

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

Tabuľka 1 Úvodné intravenózne dávkovanie Usymra

Telesná hmotnosť v čase dávkovania	Odporúčaná dávka ^a	Počet injekčných liekoviek Usymra 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 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 Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) Usymra 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 Usymra sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania ohľadne dávkovania.

Pediatrická populácia

Crohnova choroba u pediatrických pacientov (pacienti s hmotnosťou najmenej 40 kg)

Liečba Usymrom sa má začať jednorazovou intravenóznou dávkou na základe telesnej hmotnosti. Infúzny roztok sa má skladať z počtu injekčných liekoviek Usymra 130 mg, ktorý je uvedený v tabuľke 2 (prípravu pozri v časti 6.6).

Tabuľka 2 Úvodné intravenózne dávkovanie Usymra

Telesná hmotnosť pacienta v čase dávkovania	Odporúčaná dávka ^a	Počet injekčných liekoviek Usymra 130 mg
≥ 40 kg to ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 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 Usymra injekčný roztok (injekčná liekovka) a injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Bezpečnosť a účinnosť Usymra v liečbe Crohnovej choroby u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Usymro 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

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne 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 observačnej štúdii po uvedení lieku na trh 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 vírusom herpes simplex 2) a parazitárne infekcie (vrátane očnej formy toxoplazmózy).

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

Pred začatím liečby Usymrom je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. Usymro sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3). Liečba latentnej infekcie tuberkulózy sa má začať pred podaním Usymra. Antituberkulóznou terapiu treba takisto zvážiť pred začatím liečby Usymrom u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby. U pacientov používajúcich Usymro treba počas liečby a po liečbe starostlivo sledovať prejavy a príznaky aktívnej tuberkulózy.

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

Malignity

Imunosupresíva ako ustekinumab majú potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. U niektorých pacientov, ktorí dostávali ustekinumab v klinických štúdiách a v observačnej štúdii po uvedení lieku na trh 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 liečby ustekinumabom došlo k vzniku malignity. Preto je potrebné starostlivo zvažovať použitie Usymra 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 kožného nádoru (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 Usymro vysadiť (pozri časť 4.8).

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických skúšaní 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 observačnej štúdii po uvedení lieku na trh 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)) súbežne s Usymrom. 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 liečba Usymrom 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 Usymrom môžu súbežne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny.

Dlhodobá liečba Usymrom 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 ustekinumabi v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických liekov alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie metotrexátu (MTX) malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu. V štúdiách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou 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 Usymra alebo prechod na túto terapiu z iného imunosupresívneho biologického lieku (pozri časť 4.5).

Imunoterapia

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

Závažné 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 objavujú, má sa začať vhodná liečba. Liečba Usymrom 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

Usymro obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Usymro 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 80

Tento liek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 (E 433) v každej 130 mg/26 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,40 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé vakcíny sa nesmú podávať súbežne s Usymrom.

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.

V populačných farmakokinetických analýzach klinických štúdií fázy 3 sa skúmal účinok najčastejšie používaných súbežne podávaných liekov u pacientov so psoriázou (vrátane paracetamolu, ibuprofenu, kyseliny acetylsalicylovej, metformínu, atorvastatínu, levotyroxínu) na farmakokinetiku ustekinumabu. Nezistili sa žiadne náznaky interakcie s týmito súbežne 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, nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID), 6-merkaptopurínu, azatioprínu a perorálnych kortikosteroidov u pacientov so psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou alebo predchádzajúcou expozíciou

anti-TNF α liečivám u pacientov so psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou alebo predchádzajúcou expozíciou biologickým liekom (t.j. anti-TNF α liečivá a/alebo vedolizumab) u pacientov s ulceróznou kolitídou.

Výsledky štúdie *in vitro* a štúdie fázy 1 u pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou nenaznačujú potrebu úpravy dávky u pacientov, ktorí súbežne dostávajú substráty CYP450 (pozri časť 5.2).

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu v kombinácii s imunosupresívami vrátane biologických liekov 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 a ulceróznou kolitídou 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 aspoň 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 časť 5.3).

Dostupné klinické skúsenosti sú však obmedzené. Z dôvodu bezpečnosti sa neodporúča používať Usymro 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 liečbu Usymrom so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre pacientku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Usymro 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, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy s ustekinumabom u dospelých boli nazofaryngitída a bolesť hlavy. Väčšinou sa považovali za mierne a nevyžadovali si prerušenie liečby v štúdiu. 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, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou podobný.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené údaje o bezpečnosti odzrkadľujú expozíciu ustekinumabu u dospelých v 14 štúdiách fázy 2 a 3 s účasťou 6 710 pacientov (4 135 so psoriázou a/alebo psoriatickou artritídou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 826 s ulceróznou kolitídou). Toto zahŕňa expozíciu ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou počas najmenej 6 mesiacov (4 577 pacientov) alebo aspoň 1 roka (3 648 pacientov). 2 194 pacientov so psoriázou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou bolo vystavených najmenej 4 roky, zatiaľ čo 1 148 pacientov so psoriázou alebo Crohnovou chorobou bolo vystavených najmenej 5 rokov.

Tabuľka 3 obsahuje zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na psoriázu, psoriatickú artritídu, Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu u dospelých, ako aj nežiaducich reakcií hlásených zo skúseností po uvedení lieku na trh. 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 3 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: bulózný 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 podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie
	Menej časté: reakcie v mieste podania 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, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou 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 pacientov liečených ustekinumabom a 1,34 u pacientov dostávajúcich placebo. Závažné infekcie sa vyskytli v miere 0,03 na pacientorok sledovania v skupine pacientov liečených ustekinumabom (30 závažných infekcií z 930 pacientorokov sledovania), a 0,03 v skupine pacientov dostávajúcich placebo (15 závažných infekcií z 434 pacientorokov sledovania) (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou, ktoré predstavujú 15 227 pacientorokov expozície ustekinumabu u 6 710 pacientov, bol medián sledovania 1,2 roka; 1,7 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami, 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou a 2,3 roka pre štúdie s ulceróznou kolitídou. Miera prípadov infekcií bola 0,85 na pacientorok sledovania u pacientov liečených ustekinumabom a miera závažných infekcií bola 0,02 na pacientorok sledovania u pacientov liečených ustekinumabom (289 závažných infekcií z 15 227 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 súbežne liečení izoniazidom, sa tuberkulóza nerozvinula.

Malignity

V placebom kontrolovanej časti klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou bol výskyt malignít s výnimkou nemelanómových kožných nádorov 0,11 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov 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 pacientov 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, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou, ktoré predstavujú 15 205 pacientorokov expozície ustekinumabu u 6 710 pacientov, bol medián sledovania 1,2 roka; 1,7 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami, 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou a 2,3 roka pre štúdie

s ulceróznou kolitídou. Malignity s výnimkou nemelanómového kožného nádoru boli hlásené u 76 pacientov z 15 205 pacientorokov sledovania (výskyt 0,50 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 výskytu = 0,94 [95 % interval spoľahlivosti: 0,73; 1,18], upravené podľa veku, pohlavia a rasy). Najčastejšie pozorované malignity, iné ako nemelanómový kožný nádor, boli rakovina prostaty, melanóm, rakovina kolorekta, a rakovina prsníka. Výskyt nemelanómového kožného nádoru bola 0,46 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom (69 pacientov z 15 165 pacientorokov sledovania). Pomer pacientov s bazocelulárnym oproti skvamocelulárnym kožným nádorom (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 a ulceróznou kolitídou neboli po jednorazovej intravenózne dávke hlásené žiadne prípady anafylaxie ani iných závažných reakcií súvisiacich s infúziou. V týchto štúdiách 2,2 % zo 785 pacientov dostávajúcich placebo 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 až do 1 roka podobné ako udalosti pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou.

Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg s Crohnovou chorobou

Bezpečnosť ustekinumabu sa skúmala v jednej štúdii fázy 1 a jednej štúdii fázy 3 u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou do 240. týždňa, resp. 52. týždňa. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil v tejto skupine (n = 71) podobný profilu pozorovanému v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s Crohnovou chorobou.

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 jednorazové dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a bezodkladne začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Ustekinumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1κ, ktorá sa viaže so špecificitou na

spoločnú p40 podjednotku proteínu humánných cytokínov interleukín (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje bioaktivitu humánných IL-12 a IL-23 tak, že zabráňuje podjednotke 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 k cytotoxicite buniek s receptormi IL-12 a/alebo IL-23 sprostredkovanou komplementom alebo protilátkou. IL-12 a IL-23 sú heterodimerické cytokíny vylučované aktivovanými bunkami prezentujúcimi antigén, ako sú makrofágy a dendritické bunky, a oba cytokíny sa podieľajú na imunitných funkciách; IL-12 aktivuje „prirodzených zabíjačov“ (*natural killer*, NK) bunky a vedie k diferenciácii CD4⁺ T-lymfocytov 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 závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou (skóre CDAI [*Crohn's Disease Activity Index*] $\geq$ 220 a $\leq$ 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 $\geq$ 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 liečbe zlyhali alebo ju netolerovali. Približne 48 % pacientov zlyhalo na 1 predchádzajúcej anti-TNF α liečbe a 52 % zlyhalo na 2 alebo 3 predchádzajúcich anti-TNF α liečbach. 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 liečby.

Pacienti v UNITI-2 zlyhali aspoň na jednej konvenčnej liečbe, vrátane kortikosteroidov alebo imunomodulátorov, a buď predtým nedostali anti-TNF α liečbu (68,6 %), alebo anti-TNF α liečbu 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 4). 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 intravenóznú indukčnú dávku.

Tabuľka 4 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 liečbach

^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 Usymro 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 5).

Tabuľka 5 Udržanie klinickej odpovede a remisie v štúdii 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 prestúpili 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 prestúpili 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 liečbe, ale nie na anti-TNF α liečbe.

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálne významné (p < 0,05)

V štúdiu 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 $\geq$ 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 používaní 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 štúdiu 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 udržané do 252. týždňa u pacientov, ktorí zlyhali na TNF liečbach ako aj u tých, ktorí zlyhali na konvenčných liečbach.

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 na začiatku (8,8 %; n = 26), 12/15 (80 %) ustekinumabom liečených pacientov dosiahlo odpoveď fistuly v priebehu 44 týždňov (definovaná ako $\geq$ 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 štúdii 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 podania 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).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila u 48 pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v priebežnej analýze multicentrickej štúdie fázy 3 (UNITI-Jr) pre pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou (definovanou ako skóre > 30 podľa indexu aktivity Crohnovej choroby v pediatrickej populácii [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI]) počas 52 týždňov liečby (8 týždňov indukčnej a 44 týždňov udržiavacej liečby). Pacienti zaradení do štúdie buď adekvátne nereagovali na predchádzajúcu biologickú liečbu alebo konvenčnú liečbu Crohnovej choroby, alebo ju netolerovali. Štúdia zahŕňala otvorenú indukčnú liečbu jednorazovou intravenóznou dávkou ustekinumabu približne 6 mg/kg (pozri časť 4.2), po ktorej nasledoval randomizovaný dvojito zaslepený subkutánny udržiavací režim 90 mg ustekinumabu podávaného buď každých 8 týždňov, alebo každých 12 týždňov.

Výsledky účinnosti

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola klinická remisia v 8. indukčnom týždni (definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10). Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu, bol 52,1 % (25/48) a je porovnateľný s podielom pozorovaným v štúdiách fázy 3 s ustekinumabom u dospelých.

Klinická odpoveď sa pozorovala už v 3. týždni. Podiel pacientov s klinickou odpoveďou v 8. týždni (definovanou ako zníženie skóre PCDAI oproti východiskovej hodnote o > 12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nie vyšším ako 30) bol 93,8 % (45/48).

V tabuľke 6 sú uvedené analýzy sekundárnych koncových ukazovateľov do 44. týždňa udržiavacej liečby.

Tabuľka 6 Súhrn sekundárnych koncových ukazovateľov do 44. týždňa udržiavacej liečby

	90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov n = 23	90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov n = 25	Celkový počet pacientov n = 48
Klinická remisia*	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinická remisia bez kortikosteroidov [§]	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinická remisia u pacientov, ktorí boli v klinickej remisii v 8. týždni indukčnej liečby*	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Klinická odpoveď [†]	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopická odpoveď [‡]	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Klinická remisia je definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10 .

§ Remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10 bodov a bez užívania kortikosteroidov najmenej 90 dní pred týždňom M-44.

† Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre PCDAI oproti východiskovej hodnote o $\geq 12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI najviac 30 bodov.

‡ Endoskopická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre SES-CD o ≥ 50 % alebo skóre SES-CD ≤ 2 u pacientov s východiskovým skóre SES-CD ≥ 3 .

Úprava frekvencie dávkovania

Pacienti, ktorí prešli na udržiavaciu liečbu a zaznamenali stratu odpovede (*Loss Of Response*, LOR) na základe skóre PCDAI, boli oprávnení na úpravu dávky. Pacienti buď prešli z liečby každých 12 týždňov na liečbu každých 8 týždňov, alebo zostali na liečbe každých 8 týždňov (simulovaná úprava). U 2 pacientov bola dávka upravená na kratší dávkovací interval. U týchto pacientov bola klinická remisia dosiahnutá u 100 % (2/2) pacientov 8 týždňov po úprave dávky.

Bezpečnostný profil indukčného dávkovacieho režimu a oboch udržiavacích dávkovacích režimov v pediatrickej populácii s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg je porovnateľný s tým, ktorý bol stanovený v populácii dospelých s Crohnovou chorobou (pozri časť 4.8).

Sérové a fekálne zápalové biomarkery

Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v 44. týždni udržiavacej liečby v koncentráciách C-reaktívneho proteínu (CRP) bola -11,17 mg/l (24,159) a fekálneho kalprotektínu -538,2 mg/kg (1 271,33).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Celkové skóre IMPACT-III a všetky subdomény (črevné príznaky, systémové príznaky súvisiace s únavou a pohoda) vykazovali po 52 týždňoch klinicky významné zlepšenie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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 (*Systemic Clearance*, 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 s 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

Systémová expozícia ustekinumabu (C_{max} a AUC) sa 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 s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg.

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 Crohrovej 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 farmakokinetického parametra, takže úprava dávky nie je pre tieto kovariáty potrebná. Súbežné používanie imunomodulátorov nemalo významný vplyv na dispozíciu ustekinumabu.

Regulovanie enzýmov CYP 450

Účinky IL-12 alebo IL-23 na reguláciu enzýmov CYP 450 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 CYP 450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4; pozri časť 4.5).

Uskutočnila sa otvorená štúdia liekových interakcií fázy 1, štúdia CNTO1275CRD1003, na vyhodnotenie účinku ustekinumabu na enzýmové aktivity cytochrómu P450 po indukčnom a udržiavacom dávkovaní u pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou ($n = 18$). Neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny v expozícii kofeínu (substrát CYP1A2), warfarínu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), dextrometorfánu (substrát pre CYP2D6) ani midazolamu (substrát CYP3A) pri ich súbežnom použití s ustekinumabom v schválenej odporúčanej dávke u pacientov s Crohnovou chorobou (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Koncentrácie ustekinumabu v sére u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg liečených odporúčanou dávkou na základe telesnej hmotnosti boli vo všeobecnosti porovnateľné s koncentraciami u dospelých pacientov s Crohnovou chorobou liečených dávkou na základe telesnej hmotnosti dospelých.

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 ako je najvyššia ekvivalentná dávka určená na podanie pacientom so psoriázou a výsledné vrcholové sérové

koncentrácie u opíc boli viac ako 100-násobne vyššie ako 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
L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
metionín
polysorbát 80 (E 433)
sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Po zriedení bola chemická a fyzikálna stabilita lieku preukázaná v rozmedzí 1,04 mg/ml a 2,08 mg/ml počas 48 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a počas 8 hodín pri teplote 15 °C - 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, ak spôsob riedenia nevylučuje riziko mikrobiologickej kontaminácie, sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepodá ihneď, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.

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 roztoku v 30 ml injekčnej liekovke zo skla typu I uzavretej chlórbutylovou gumovou zátkou.
Usymro je dostupný v balení s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok v injekčnej liekovke Usymra sa nemá pretrepávať. Pred podaním treba roztok vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý. Liek sa nesmie použiť, ak roztok zmenil farbu alebo je zakalený, alebo ak sú prítomné cudzorodé pevné častice.

Riedenie

Usymro koncentrát na infúzny roztok musí byť zriedený a pripravený zdravotníckym pracovníkom použitím aseptickkej techniky.

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Usymra na základe telesnej hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2, tabuľku 1). Jedna 26 ml injekčná liekovka Usymra obsahuje 130 mg ustekinumabu. Použite len kompletne injekčné liekovky Usymra.
2. Z 250 ml infúzneho vaku odoberte a potom zlikvidujte objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) rovnajúci sa objemu Usymra, ktorý sa má pridať (odstráňte 26 ml chloridu sodného na každú potrebnú injekčnú liekovku Usymra, 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 Usymra z každej potrebnej injekčnej liekovky a pridajte ich do 250 ml infúzneho vaku. Konečný objem v infúznom vaku má byť 250 ml. Opatrne premiešajte.
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 ôsmich hodín od zriedenia v infúznom vaku.
6. 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

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlín, 186 00 Praha 8
Česká republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1957/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://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

Usymro 45 mg injekčný roztok

Usymro 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Usymro 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Usymro 45 mg injekčný roztok

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

Usymro 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

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

Usymro 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

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

Ustekinumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1 κ proti interleukínu (IL)-12/23, ktorá vzniká v bunkových líniiach ovárií čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovarian*, CHO) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocná látka so známym účinkom

Obsah polysorbátu

Usymro 45 mg a 90 mg injekčný roztok obsahuje 0,10 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Usymro 45 mg injekčný roztok

Injekčný roztok.

Usymro 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Injekčný roztok.

Usymro 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Injekčný roztok.

Roztok je číry až slabo opalescentný, bezfarebný až svetložltý s pH 5,7-6,3 a osmolalitou 260-340 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza

Usymro 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

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

Psoriatická artritída (PsA)

Usymro, 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 ochorenie (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, DMARD) dostatočná (pozri časť 5.1).

Crohnova choroba u dospelých

Usymro je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou 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.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Usymro je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu, alebo biologickú terapiu bola neadekvátna alebo takúto terapiu netolerujú.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Ložisková psoriáza

Odporúčané dávkovanie Usymra je úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne, po ktorej 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 liečby.

Pacienti s telesnou hmotnosťou > 100 kg

Pacientom s telesnou hmotnosťou > 100 kg sa podáva úvodná dávka 90 mg subkutánne, po ktorej 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, tabuľku 4).

Psoriatická artritída (PsA)

Odporúčané dávkovanie Usymra 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 telesnou 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 ≥ 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek a pečene

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Usymra 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 (vo veku od 6 rokov)

Odporúčaná dávka Usymra odvodená od telesnej hmotnosti sa uvádza nižšie (tabuľky 1 a 2). Usymro sa má podať v 0. a 4. týždni, a potom každých 12 týždňov.

Tabuľka 1 Odporúčaná dávka Usymra pre pediatrických pacientov so psoriázou

Telesná hmotnosť v čase dávkovania	Odporúčaná dávka
< 60 kg	0,75 mg/kg
$\geq 60 - \leq 100$ kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pre výpočet objemu injekcie (ml) pre pacientov < 60 kg, použite nasledujúci vzorec: telesná hmotnosť (kg) x 0,0083 (ml/kg) alebo pozrite tabuľku 2. Vypočítaný objem sa má zaokrúhliť na najbližšiu 0,01 ml a podať pomocou 1 ml kalibrovannej injekčnej striekačky. Pre pediatrických pacientov, ktorí potrebujú dostať menšiu dávku ako 45 mg, je dostupná 45 mg injekčná liekovka.

Tabuľka 2 Objemy injekcie Usymra pre pediatrických pacientov so psoriázou < 60 kg

Telesná hmotnosť v čase dávkovania (kg)	Dávka (mg)	Objem injekcie (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31

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

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

Dospelí

Crohnova choroba

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

Prvé subkutánne podanie 90 mg Usymra 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 časti 5.1 a 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 Usymrom je možné pokračovať podávaním imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu Usymrom, sa v súlade so štandardmi liečby má znížiť alebo ukončiť používanie kortikosteroidov.

Ak sa pri Crohnovej chorobe liečba 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 Usymra sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania ohľadne dávkovania.

Pediatrická populácia

Crohnova choroba u pediatrických pacientov (pacienti s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)

V liečebnom režime sa prvá dávka Usymra podáva intravenózne. Informácie o dávkovaní

V intravenóznom režime sú uvedené v časti 4.2 SPC pre Usymro 130 mg koncentrát na infúzny roztok.

Prvé subkutánne podanie 90 mg Usymra sa má uskutočniť v 8. týždni po intravenózne dávke. Potom sa odporúča dávkovanie každých 12 týždňov.

Pacienti, ktorí stratia odpoveď na dávkovanie každých 12 týždňov, môžu mať prospech zo zvýšenia frekvencie dávkovania na každých 8 týždňov (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pacienti môžu podľa klinického posúdenia následne dostávať dávkovanie každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov (pozri časť 5.1).

Je potrebné zvážiť ukončenie liečby u pacientov, u ktorých sa nepreukáže terapeutický prínos 16 týždňov po intravenózne indukčnej dávke alebo 16 týždňov po úprave dávky.

Počas liečby Usymrom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov, zlúčenín kyseliny 5-aminosalicylovej (5-ASA), antibiotík a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu Usymra, sa podávanie týchto liekov môže znížiť alebo ukončiť v súlade so štandardnou zdravotnou starostlivosťou.

Bezpečnosť a účinnosť Usymra v liečbe Crohnovej choroby u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Usymro 45 mg injekčná liekovka alebo 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 Usymro podávať pacienti alebo ich opatrovatelia, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacienta naďalej dôkladne sledovať.

Pacientov alebo ich opatrovateľov treba poučiť, aby podávali predpísané množstvo Usymra podľa návodu uvedenom v písomnej informácii pre používateľa. Zrozumiteľné pokyny o podávaní lieku sú v písomnej informácii pre používateľa.

Ďalšie informácie o príprave a zaobchádzaní s liekom, 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

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne 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 observačnej štúdii po uvedení lieku na trh 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 vírusom herpes simplex 2) a parazitárne infekcie (vrátane očnej formy toxoplazmózy).

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

Pred začatím liečby Usymrom je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. Usymro sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3). Liečba latentnej infekcie tuberkulózy sa má začať pred podaním Usymra. Antituberkulóznou terapiu treba takisto zvážiť pred začatím liečby Usymrom u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby. U pacientov používajúcich Usymro treba počas liečby a po liečbe starostlivo sledovať prejavy a príznaky aktívnej tuberkulózy.

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

Malignity

Imunosupresíva ako ustekinumab majú potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. U niektorých pacientov, ktorí dostávali ustekinumab v klinických štúdiách a v observačnej štúdii po uvedení lieku na trh 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 liečby ustekinumabom došlo k vzniku malignity. Preto je potrebné starostlivo zvažovať použitie Usymra 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 kožného nádoru (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 Usymro 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 observačnej štúdii po uvedení lieku na trh boli pozorované kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody. Počas liečby ustekinumabom sa majú pravidelne hodnotiť rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení.

Precitlivenosť na latex

Kryt ihly na striekačke v prípade Usymra naplnených striekačiek je vyrobený zo suchej prírodnej gummy (derivát latexu), čo môže u jedincov citlivých na latex vyvolať alergickú reakciu.

Očkovania

Odporúča sa nepodávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) súbežne s Usymrom. 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 liečba Usymrom 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 súhrmi 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 Usymrom môžu súbežne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny.

Dlhodobá liečba Usymrom 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 ustekinumabi v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických liekov alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie metotrexátu (MTX) malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť ustekinumabu. V štúdiách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou 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 Usymra alebo prechod na túto terapiu z iného imunosupresívneho biologického lieku (pozri časť 4.5).

Imunoterapia

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

Závažné 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 erythrodermálna psoriáza s príznakmi, ktoré môžu byť klinicky na nerozoznanie od

exfoliatívnej dermatitídy. V rámci sledovania psoriázy u pacienta si majú lekári pozorne všimnúť príznaky erythrodermálnej psoriázy alebo exfoliatívnej dermatitídy. Ak sa tieto príznaky objavujú, má sa začať vhodná liečba. Liečba Usymrom 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 80

Tento liek obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 (E 433) v každej 45 mg/0,5 ml injekčnej liekovke alebo naplnenej injekčnej striekačke a 0,10 mg polysorbátu 80 (E 433) v každej 90 mg/ml naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,10 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé vakcíny sa nesmú podávať súbežne s Usymrom.

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.

V populačných farmakokinetických analýzach klinických štúdií fázy 3 sa skúmal účinok najčastejšie používaných súbežne podávaných liekov u pacientov so psoriázou (vrátane paracetamolu, ibuprofénu, kyseliny acetylsalicylovej, metformínu, atorvastatínu, levotyroxínu) na farmakokinetiku ustekinumabu. Nezistili sa žiadne náznaky interakcie s týmito súbežne 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, nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID), 6-merkaptopurínu, azatioprínu a perorálnych kortikosteroidov u pacientov so psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou alebo predchádzajúcou expozíciou anti-TNF α liečivám u pacientov so psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou alebo predchádzajúcou expozíciou biologickým liekom (t.j. anti-TNF α liečivá a/alebo vedolizumab) u pacientov s ulceróznou kolitídou.

Výsledky štúdie *in vitro* a štúdie fázy 1 u pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou nenaznačujú potrebu úpravy dávky u pacientov, ktorí súbežne dostávajú substráty CYP450 (pozri časť 5.2).

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu v kombinácii s imunosupresívami vrátane biologických liekov 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 a ulceróznou kolitídou 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 aspoň 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 časť 5.3).

Dostupné klinické skúsenosti sú však obmedzené. Z dôvodu bezpečnosti sa neodporúča používať Usymro 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 liečbu Usymrom so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre pacientku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Usymro 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, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy s ustekinumabom u dospelých boli nazofaryngitída a bolesť hlavy. Väčšinou sa považovali za mierne 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, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou podobný.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené údaje o bezpečnosti odzrkadľujú expozíciu ustekinumabu u dospelých v 14 štúdiách fázy 2 a 3 s účasťou 6 710 pacientov (4 135 so psoriázou a/alebo psoriatickou artritídou, 1 749

s Crohnovou chorobou a 826 s ulceróznou kolitídou). Toto zahŕňa expozíciu ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou počas najmenej 6 mesiacov (4 577 pacientov) alebo aspoň 1 roka (3 648 pacientov). 2 194 pacientov so psoriázou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou bolo vystavených najmenej 4 roky, zatiaľ čo 1 148 pacientov so psoriázou alebo Crohnovou chorobou bolo vystavených najmenej 5 rokov.

Tabuľka 3 obsahuje zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na psoriázu, psoriatickú artritídu, Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu u dospelých, ako aj nežiaducich reakcií hlásených zo skúseností po uvedení lieku na trh. 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 3 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: bulózne 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 podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie Menej časté: reakcie v mieste podania 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, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou 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 pacientov liečených ustekinumabom a 1,34 u pacientov dostávajúcich placebo. Závažné infekcie sa vyskytli v miere 0,03 na pacientorok sledovania v skupine pacientov liečených ustekinumabom (30 závažných infekcií z 930 pacientorokov sledovania), a 0,03 v skupine pacientov dostávajúcich placebo (15 závažných infekcií z 434 pacientorokov sledovania) (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou, ktoré predstavujú 15 227 pacientorokov expozície ustekinumabu u 6 710 pacientov, bol medián sledovania 1,2 roka; 1,7 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami, 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou a 2,3 roka pre štúdie s ulceróznou kolitídou. Miera prípadov infekcií bola 0,85 na pacientorok sledovania u pacientov liečených ustekinumabom a miera závažných infekcií bola 0,02 na pacientorok sledovania u pacientov liečených ustekinumabom (289 závažných infekcií z 15 227 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 súbežne liečení izoniazidom, sa tuberkulóza nerozvinula.

Malignity

V placebom kontrolovanej časti klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou bol výskyt malignít s výnimkou nemelanómových kožných nádorov 0,11 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov 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 pacientov 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, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou, ktoré predstavujú 15 205 pacientorokov expozície ustekinumabu u 6 710 pacientov, bol medián sledovania 1,2 roka; 1,7 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami, 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou a 2,3 roka pre štúdie s ulceróznou kolitídou. Malignity s výnimkou nemelanómového kožného nádoru boli hlásené u 76 pacientov z 15 205 pacientorokov sledovania (výskyt 0,50 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 výskytu = 0,94 [95 % interval spoľahlivosti: 0,73; 1,18], upravené podľa veku, pohlavia a rasy). Najčastejšie pozorované malignity, iné ako nemelanómový kožný nádor, boli rakovina prostaty, melanóm, rakovina kolorekta, a rakovina prsníka. Výskyt nemelanómového kožného nádoru bola 0,46 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom (69 pacientov z 15 165 pacientorokov sledovania). Pomer pacientov s bazocelulárnym oproti skvamocelulárnym kožným nádorom (3:1) je porovnateľný s pomerom predpokladaným vo všeobecnej populácii (pozri časť 4.4).

Reakcie z precitlivenosti

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 až do 1 roka podobné ako udalosti pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou.

Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg s Crohnovou chorobou

Bezpečnosť ustekinumabu sa skúmala v jednej štúdii fázy 1 a jednej štúdii fázy 3 u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou do 240. týždňa, resp. 52. týždňa. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil v tejto skupine (n = 71) podobný profilu pozorovanému v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s Crohnovou chorobou.

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 jednorazové dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a bezodkladne začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Ustekinumab je plne humánna monoklonálna 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 podjednotke 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 k cytotoxicite buniek s receptormi IL-12 a/alebo IL-23 sprostredkovanou komplementom alebo protilátkou. IL-12 a IL-23 sú heterodimerické cytokíny vylučované aktivovanými bunkami prezentujúcimi antigén, ako sú makrofágy a dendritické bunky, a oba cytokíny sa podieľajú na imunitných funkciách; IL-12 aktivuje „prirodzených zabíjačov“ (*natural killer*, NK) bunky a vedie k diferenciacii CD4⁺ T-lymfocytov 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

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.

1. štúdia psoriázy (PHOENIX 1) hodnotila 766 pacientov. 53 % z nich neodpovedalo na liečbu, netolerovalo ju alebo malo kontraindikovanú inú systémovú liečbu. 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 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 index klinickej odpovede podľa *Psoriasis Area and Severity Index* 75 (zlepšenie PASI najmenej o 75 % oproti východiskovej hodnote), v 28. aj 40. týždni boli opakovane randomizovaní na ustekinumab každých 12 týždňov alebo na placebo (t.j. liečba bola ukončená). Pacienti, ktorí boli opakovane randomizovaní na placebo v 40. týždni znova začali dostávať ustekinumab v pôvodnom dávkovacom režime, ak sa u nich v 40. týždni zistila najmenej 50 % strata zlepšenia PASI. Všetci pacienti boli sledovaní v priebehu 76 týždňov od prvého podania skúmanej liečby.

2. štúdia psoriázy (PHOENIX 2) hodnotila 1 230 pacientov. 61 % z nich buď neodpovedalo na liečbu, netolerovali ju, alebo mali kontraindikovanú inú systémovú liečbu. 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 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, a 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. štúdiu psoriázy s mediánom východiskového skóre PASI od 17 do 18, s mediánom východiskovej plochy telesného povrchu (*Body Surface Area*, BSA) ≥ 20 a mediánom indexu *Dermatology Life Quality Index* (dermatologický index kvality života, DLQI) v rozsahu od 10 do 12. Približne jedna tretina (v 1. štúdiu psoriázy) a jedna štvrtina (v 2. štúdiu psoriázy) jedincov mala psoriatickú artritídu (PsA). Podobná závažnosť ochorenia sa pozorovala aj v 3. štúdiu psoriázy.

Primárnym koncovým ukazovateľom v týchto štúdiách bol podiel pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď PASI 75 v 12. týždni od východiskového stavu (pozri tabuľky 4 a 5).

Tabuľka 4 Súhrn klinických odpovedí v 1. štúdii psoriázy (PHOENIX 1) a v 2. štúdii 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 telesnou 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 telesnou 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 telesnou 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 telesnou 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 (*Physician Global Assessment*).

Tabuľka 5 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 telesnou hmotnosťou ≤ 100 kg	251	151	244
Odpoveď PASI 75 N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientov s telesnou 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 významne lepšie pri kontinuálnej liečbe v porovnaní s tým, keď sa liečba ukončila ($p < 0,001$). Podobné výsledky sa zistili pri každej dávke ustekinumabu. V 1. roku (52. týždeň) u 89 % pacientov, ktorí boli opakovane randomizovaní na udržiavaciu liečbu, sa dostavila klinická odpoveď (respondenti) PASI 75 v porovnaní so 63 % pacientov, ktorí boli opakovane randomizovaní na placebo (ukončenie liečby) ($p < 0,001$). Po 18 mesiacoch (76. týždeň) 84 % pacientov opakovane randomizovaných na udržiavaciu liečbu boli respondenti PASI 75 v porovnaní s 19 % pacientov, ktorí boli opakovane randomizovaní na placebo (ukončenie liečby). Po 3 rokoch (148. týždeň) 82 % pacientov opakovane randomizovaných na udržiavaciu liečbu boli respondenti PASI 75. Po 5 rokoch (244. týždeň) 80 % pacientov, ktorí boli opakovane randomizovaní na udržiavaciu liečbu, boli respondenti PASI 75.

U 85 % pacientov, ktorí boli opakovane randomizovaní na 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 liečby.

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

Psoriatická artritída (PsA) (dospelí)

Preukázalo sa, že ustekinumab zlepšuje prejavy 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 ochorenie (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 interfalangálneho postihnutia (12 %) a mutilujúcej artritídy (0,5 %). V oboch štúdiách malo na začiatku 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 liečivami, 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 koncovým ukazovateľom bol percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli v 24. týždni odpoveď podľa ACR (*American College of Rheumatology*) 20. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené nižšie v tabuľke 6.

Tabuľka 6 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 na začiatku 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. štúdiu PsA dosiahlo v 100. týždni odpoveď ACR 20 57 % so 45 mg a 64 % s 90 mg. V 2. štúdiu 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 (*PsA response criteria*) tiež významne 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 (*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 liečivami, 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 na začiatku liečby pozorované významné zlepšenie skóre entezitídy a daktylitídy v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. V 2. štúdiu PsA bolo v 24. týždni významné zlepšenie skóre entezitídy a numerické zlepšenie (štatisticky nevýznamné) 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 významné zlepšenie fyzickej kondície podľa skóre HAQ-DI (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*). Podiel pacientov dosahujúcich klinicky významné $\geq 0,3$ zlepšenie skóre HAQ-DI oproti východiskovej hodnote bol tiež významne 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 významné zlepšenie skóre DLQI v skupinách s ustekinumabom

v porovnaní s placebom, ktoré bolo udržiavané do 52. a 100. týždňa. V 24. týždni bolo v 2. štúdiu PsA zaznamenané významné zlepšenie skóre FACIT-F (*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 významne vyšší v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Zlepšenie skóre FACIT bolo udržiavané 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 štúdiu 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 liečbu alebo fototerapiu. Približne 60 % pacientov bolo predtým liečených konvenčnou systémovou liečbou alebo fototerapiou. Približne 11 % pacientov bolo predtým liečených biologickými liekmi.

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 7).

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 začatí liečby, t.j. v 4. týždni, pričom vrchol dosiahol v 12. týždni. Zlepšenia PGA, PASI, CDLQI a PedsQL 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) (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 dospelujúcej 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 uvedenom 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 0. a 4. týždni 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 liečbu alebo fototerapiu. Približne 43 % pacientov bolo predtým liečených konvenčnou systémovou liečbou alebo fototerapiou. Približne 5 % pacientov bolo predtým liečených biologickými liekmi.

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 8).

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 začatí 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 8).

Tabuľka 8 Súhrn primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov v 12. a 52. týždni štúdia psoriázy u pediatrických pacientov (CADMUS Jr.) (Vek 6-11)

	12. týždeň	52. týždeň
	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 na začiatku 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 stredne závažnou až závažnou 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 časť 4.2 v SPC Usymro 130 mg koncentrát na infúzny roztok), fixnej dávky 130 mg ustekinumabu, alebo placeba v 0. týždni.

Pacienti v UNITI-1 na predchádzajúcej anti-TNF α liečbe zlyhali alebo ju netolerovali. Približne 48 % pacientov zlyhalo na 1 predchádzajúcej anti-TNF α liečbe a 52 % zlyhalo na 2 alebo 3 predchádzajúcich anti-TNF α liečbach. 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 liečby.

Pacienti v UNITI-2 zlyhali aspoň na jednej konvenčnej liečbe, vrátane kortikosteroidov alebo imunomodulátorov, a buď predtým nedostali anti-TNF α liečbu (68,6 %), alebo anti-TNF α liečbu 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 4). 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 intravenózu indukčnú dávku.

Tabuľka 9 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 liečbach

^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).

Významne vyššie podiely pacientov udržali klinickú remisiu a odpoveď v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní so skupinou s placebom v 44. týždni (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10 Udržanie klinickej odpovede a remisie v štúdiu IM-UNITI (44. týždeň; 52 týždňov od podania indukčnej dávky)

	Placebo*	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 prestúpili 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 prestúpili 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 liečbe, ale nie na anti-TNF α liečbe.

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

^a p < 0,01

^b $p < 0,05$

^c nominálne významné ($p < 0,05$)

V štúdiu 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 ≥ 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 používaní 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 štúdiu 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 udržané do 252. týždňa u pacientov, ktorí zlyhali na TNF liečbach ako aj u tých, ktorí zlyhali na konvenčných liečbach.

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 na začiatku (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 podania 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).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila u 48 pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v priebežnej analýze multicentrickej štúdie fázy 3 (UNITI-Jr) pre pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou (definovanou ako skóre > 30 podľa indexu aktivity Crohnovej choroby v pediatrickej populácii [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI]) počas 52 týždňov liečby (8 týždňov indukčnej a 44 týždňov udržiavacej liečby). Pacienti zaradení do štúdie buď adekvátne nereagovali na predchádzajúcu biologickú liečbu alebo konvenčnú liečbu Crohnovej choroby, alebo ju netolerovali. Štúdia zahŕňala otvorenú indukčnú liečbu jednorazovou intravenóznou dávkou ustekinumabu približne 6 mg/kg (pozri časť 4.2), po ktorej nasledoval randomizovaný dvojito zaslepený subkutánny udržiavací režim 90 mg ustekinumabu podávaného buď každých 8 týždňov, alebo každých 12 týždňov.

Výsledky účinnosti

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola klinická remisia v 8. indukčnom týždni (definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10). Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu, bol 52,1 % (25/48) a je porovnateľný s podielom pozorovaným v štúdiách fázy 3 s ustekinumabom u dospelých.

Klinická odpoveď sa pozorovala už v 3. týždni. Podiel pacientov s klinickou odpoveďou v 8. týždni (definovanou ako zníženie skóre PCDAI oproti východiskovej hodnote o > 12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nie vyšším ako 30) bol 93,8 % (45/48).

V tabuľke 11 sú uvedené analýzy sekundárnych koncových ukazovateľov do 44. týždňa udržiavacej liečby.

Tabuľka 11 Súhrn sekundárnych koncových ukazovateľov do 44. týždňa udržiavacej liečby

	90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov n = 23	90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov n = 25	Celkový počet pacientov n = 48
Klinická remisia [*]	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinická remisia bez kortikosteroidov [§]	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinická remisia u pacientov, ktorí boli v klinickej remisii v 8. týždni indukčnej liečby [*]	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Klinická odpoveď [†]	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopická odpoveď [‡]	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

^{*} Klinická remisia je definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

§ Remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10 bodov a bez užívania kortikosteroidov najmenej 90 dní pred týždňom M-44.

† Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre PCDAI oproti východiskovej hodnote o $\geq 12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI najviac 30 bodov.

£ Endoskopická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre SES-CD o ≥ 50 % alebo skóre SES-CD ≤ 2 u pacientov s východiskovým skóre SES-CD ≥ 3 .

Úprava frekvencie dávkovania

Pacienti, ktorí prešli na udržiavaciu liečbu a zaznamenali stratu odpovede (*Loss Of Response*, LOR) na základe skóre PCDAI, boli oprávnení na úpravu dávky. Pacienti buď prešli z liečby každých 12 týždňov na liečbu každých 8 týždňov, alebo zostali na liečbe každých 8 týždňov (simulovaná úprava). U 2 pacientov bola dávka upravená na kratší dávkovací interval. U týchto pacientov bola klinická remisia dosiahnutá u 100 % (2/2) pacientov 8 týždňov po úprave dávky.

Bezpečnostný profil indukčného dávkovacieho režimu a oboch udržiavacích dávkovacích režimov v pediatrickej populácii s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg je porovnateľný s tým, ktorý bol stanovený v populácii dospelých s Crohnovou chorobou (pozri časť 4.8).

Sérové a fekálne zápalové biomarkery

Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v 44. týždni udržiavacej liečby v koncentráciách C-reaktívneho proteínu (CRP) bola -11,17 mg/l (24,159) a fekálneho kalprotektínu -538,2 mg/kg (1 271,33).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Celkové skóre IMPACT-III a všetky subdomény (črevné príznaky, systémové príznaky súvisiace s únavou a pohoda) vykazovali po 52 týždňoch klinicky významné zlepšenie.

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 (*Systemic Clearance*, 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 a/alebo psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou v rozsahu od 15 do 32 dní počas všetkých štúdií zameraných na psoriázu a psoriatickú artritídu. V populačnej farmakokinetickej analýze bol zdanlivý klírens (CL/F) 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 klírensu 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 približne od 24 mg do 240 mg.

Jednorazová dávka oproti opakovaným dávkam

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 úvodných subkutánných dávkach v 0. a 4. týždni, po ktorých nasledovalo podávanie dávok 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). Nedochádzalo 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 uvedenom poradí. Rovnovážne minimálne hladiny ustekinumabu po podaní 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov súviseli s vyššími mierami klinickej remisie v porovnaní s rovnovážnymi minimálnymi hladinami po podaní 90 mg každých 12 týždňov.

Vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku

V populačnej farmakokinetickej analýze údajov od pacientov so psoriázou sa ukázalo, že telesná hmotnosť je najvýznamnejším kovariátom ovplyvňujúcim klírens ustekinumabu. Priemerný CL/F u pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg bol približne o 55 % vyšší v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≤ 100 kg. Priemerný V/F u pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg bol približne o 37 % vyšší v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≤ 100 kg. Priemerná minimálna 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 poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie sú k dispozícii. Neuskutočnili sa žiadne špeciálne štúdie so staršími ľuďmi.

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

U pacientov s Crohnovou chorobou bola variabilita klírnsu 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 farmakokinetického 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 telesnej 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 telesnej hmotnosti boli koncentrácie ustekinumabu v sére zvyčajne nižšie ako koncentrácie u dospelých.

Koncentrácie v rovnovážnom stave v sére u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg boli porovnateľné s koncentraciami u dospelých pacientov s Crohnovou chorobou.

Regulovanie enzýmov CYP 450

Účinky IL-12 alebo IL-23 na reguláciu enzýmov CYP 450 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 CYP 450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4; pozri časť 4.5).

Uskutočnila sa otvorená štúdia liekových interakcií fázy 1, štúdia CNTO1275CRD1003, na vyhodnotenie účinku ustekinumabu na enzýmové aktivity cytochrómu P450 po indukčnom a udržiavacom dávkovaní u pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou (n = 18). Neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny v expozícii kofeínu (substrát CYP1A2), warfarínu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), dextrometorfánu (substrát pre CYP2D6) ani midazolamu (substrát CYP3A) pri ich súbežnom použití s ustekinumabom v schválenej odporúčanej dávke u pacientov s Crohnovou chorobou (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 ako je najvyššia ekvivalentná dávka určená na podanie pacientom so psoriázou a výsledné vrcholové sérové koncentrácie u opíc boli viac ako 100-násobne vyššie ako koncentrácia pozorovaná u ľudí.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
polysorbát 80 (E 433)

sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Usymro 45 mg injekčný roztok
2 roky.

Usymro 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
3 roky.

Usymro 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
2 roky.

Jednotlivé naplnené injekčné striekačky sa môžu uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C jednorazovo maximálne počas 40 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 vrátiť naspäť do chladničky. Injekčnú striekačku zlikvidujte, ak sa nepoužije do 40 dní uchovávaní pri izbovej teplote alebo v čase pôvodnej expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte injekčnú liekovku alebo 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

Usymro 45 mg injekčný roztok
0,5 ml roztoku v 2 ml injekčnej liekovke zo skla typu I uzavretej chlórbutylovou gumovou zátkou.

Usymro 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
0,5 ml injekčného roztoku v 1 ml naplnenej injekčnej striekačke zo skla typu I s pripevnenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom ihly, ktorý obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Na striekačke je pripevnený bezpečnostný kryt.

Usymro 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
1 ml injekčného roztoku v 1 ml naplnenej injekčnej striekačke zo skla typu I s pripevnenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom ihly, ktorý obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Na striekačke je pripevnený bezpečnostný kryt.

Usymro je dostupný v balení s 1 injekčnou liekovkou alebo v balení s 1 naplnenou injekčnou striekačkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok v injekčnej liekovke alebo naplnenej injekčnej striekačke Usymra sa nemá pretrepávať. Pred

subkutánnym podaním treba roztok vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok je číry až slabo opalescentný, bezfarebný až svetložltý. Takýto vzhľad nie je pre proteínové roztoky nezvyčajný. Liek sa nesmie použiť, ak roztok zmenil farbu alebo je zakalený, alebo ak sú prítomné cudzorodé pevné častice. Pred podaním sa má Usymro nechať dosiahnuť izbovú teplotu (približne pol hodiny). Podrobné informácie o použití sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

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

Pri použití jednorazovej injekčnej liekovky sa odporúča 1 ml injekčná striekačka s 27 G a ½-palcovou (13 mm) ihlou.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Usymro 45 mg injekčný roztok
EU/1/25/1957/001

Usymro 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
EU/1/25/1957/002

Usymro 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
EU/1/25/1957/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

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. VÝROBCA 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. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Huangpu District
Guangzhou, Guangdong
Čína 511356

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Cilatus Manufacturing Service Limited
Pembroke House, 28-32 Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Írsko

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**

Usymro 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: dihydrát disodnej soli kyseliny etyléndiamín tetraoctovej (EDTA), L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, 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.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať 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
--

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlin, 186 00 Praha 8,
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1957/004

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
NÁLEPKA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE (130 mg)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Usymro 130 mg sterilný koncentrát
ustekinumab

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na i.v. použitie po zriedení.
Netraste.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

130 mg/26 ml

6. INÉ

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

Usymro 45 mg injekčný roztok
ustekinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, polysorbát 80, voda, na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
45 mg/0,5 ml
1 injekčná liekovka

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 DOHĽADU 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

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlin, 186 00 Praha 8,
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1957/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Usymro 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE (45 mg)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Usymro 45 mg injekcia
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

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU (45 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Usymro 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, monohydrát L-histidínium-chloridu, polysorbát 80, voda, na injekcie. Balenie tohto lieku obsahuje latexovú gumu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať naplnenú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) jednorazovo počas 40 dní, ale nie dlhšie ako je pôvodný dátum expirácie.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlín, 186 00 Praha 8,
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1957/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>
--

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Usymro 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Usymro 45 mg injekcia
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

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

Usymro 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, monohydrát L-histidínium-chloridu, polysorbát 80, voda, na injekcie. Balenie tohto lieku obsahuje latexovú gumu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

90 mg/1 ml

1 naplnená 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.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať naplnenú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) jednorazovo počas 40 dní, ale nie dlhšie ako je pôvodný dátum expirácie.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlin, 186 00 Praha 8,
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1957/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Usymro 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
NÁLEPKA NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE (90 mg)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Usymro 90 mg injekcia
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

PRETLAČOVACIE BALENIE (45 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Usymro 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ustekinumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ELC Group s.r.o.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

s.c.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PRETLAČOVACIE BALENIE (90 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Usymro 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ustekinumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ELC Group s.r.o.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Lot

5. INÉ

s.c.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

1. Čo je Usymro a na čo sa používa

Čo je Usymro

Usymro obsahuje liečivo „ustekinumab“, monoklonálnu protilátku. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa konkrétne na niektoré bielkoviny v tele.

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

Na čo sa Usymro používa

Usymro sa používa na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- stredne závažná až závažná Crohnova choroba – u dospelých a detí s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg

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 Usymro na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Usymro

Nepoužívajte Usymro

- ak ste alergický na ustekinumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- 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 Usymra.

Upozornenia a opatrenia

Pred použitím Usymra sa poraďte sa svojím lekárom alebo lekárnikom. Pred liečbou vám lekár skontroluje zdravotný stav. Uistite sa, že ste pred liečbou povedali lekárovi 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 Usymro, vás lekár vyšetrí a urobí test na tuberkulózu. Ak sa domnieva, že vám hrozí riziko tuberkulózy, môžete dostať lieky na jej liečbu.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

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

Predtým ako použijete Usymro, povedzte svojmu lekárovi:

- Ak sa u vás niekedy vyskytla alergická reakcia na Usymro. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
- Ak máte alebo ste niekedy mali akýkoľvek typ nádoru – pretože imunosupresíva ako Usymro oslabujú 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 rany na koži (fistuly).
- Ak máte akékoľvek nové alebo meniace sa lézie v rámci miest so psoriázou alebo na zdravej koži.
- Ak dostávate inú liečbu psoriázy a/alebo psoriatickej artritídy – napr. iné imunosupresívum alebo fototerapiu (keď sa vaše telo lieči druhom ultrafialového (UV) žiarenia). Tieto liečby môžu tiež oslabiť časť imunitného systému. Kombinácia týchto druhov liečby s Usymrom sa neskúmala. Je však možné, že môže zvyšovať riziko vzniku ochorení súvisiacich s oslabením imunitného systému.
- Ak dostávate alebo ste dostávali injekcie na liečbu alergií – nie je známe, či ich Usymro 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 predtým, ako začnete používať Usymro.

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 štúdiách u pacientov so psoriázou liečených ustekinumabom. Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať 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

Usymro sa neodporúča podávať deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg s Crohnovou chorobou, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmala.

Iné lieky, vakcíny a Usymro

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste nedávno dostali alebo dostanete vakcínu. Niektoré druhy vakcín (živé vakcíny) sa nesmú podávať počas používania Usymra.
- Ak ste dostávali Usymro počas tehotenstva, informujte lekára svojho dieťaťa o liečbe Usymrom 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 Usymro, 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 predtým, ako začnete používať tento liek.
- U detí vystavených ustekinumabu v maternici sa nepozorovalo vyššie riziko vrodených chýb. Skúsenosti s ustekinumabom u tehotných žien sú však obmedzené. Preto je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Usymra v tehotenstve.
- Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa vyhnúť sa otehotneniu a používať vhodnú antikoncepciu počas liečby Usymrom a aspoň 15 týždňov po liečbe.
- Usymro môže prechádzať placentou do nenarodeného dieťaťa. Ak ste dostávali Usymro 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 Usymro, 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 Usymro, 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 Usymro – nerobte oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Usymro obsahuje sodík

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

Usymro obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 (E 433) v každej 130 mg/26 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,40 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Usymro

Usymro je určené na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v diagnostike a liečbe Crohnovej choroby.

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

V akom množstve sa Usymro podáva

Váš lekár rozhodne, aké množstvo Usymra 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 úvodnej intravenózneho dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg Usymra injekciou pod kožu (subkutánna injekcia) po 8 týždňoch, a potom každých 12 týždňov.

Deti s Crohnovou chorobou s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg

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

Vaša telesná hmotnosť	Dávka
≥ 40 kg až ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po úvodnej intravenózneho dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg Usymra injekciou pod kožu (subkutánna injekcia) o 8 týždňov a potom každých 12 týždňov.

Ako sa Usymro podáva

- Prvú dávku Usymra pri liečbe Crohnovej choroby podáva lekár ako infúziu do žily na ruke (intravenózna infúzia).

Ak máte akékoľvek otázky o podávaní Usymra, opýtajte sa svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Usymro

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

Ak prestanete používať Usymro

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

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

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 prejavovať závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu vyžadovať okamžitú liečbu.

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

- Závažné alergické reakcie („anafylaxia“) sú u ľudí používajúcich Usymro zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí). Prejavy zahŕňajú:
 - ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním,
 - nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť pocit točenia 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 Usymra sa podáva infúziou do žily (intravenózna infúzia). U niektorých pacientov sa počas infúzie vyskytli 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 to povedzte svojmu lekárovi.

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

Infekcie – môžu vyžadovať okamžitú 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 postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí).
- Pásový opar (druh bolestivej vyrážky s pľuzgiermi) je menej častý (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí).

Usymro 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.

Počas používania Usymra si musíte dávať pozor na prejavy infekcie. Tieto môžu zahŕňať:

- horúčku, príznaky podobné chrípke, nočné potenie, úbytok telesnej hmotnosti,
- pocit únavy alebo dýchavičnosť; 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 opätovne vracia. Váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete používať Usymro, kým sa infekčné ochorenie nevylieči. Lekárovi tiež povedzte, 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 závažnými ochoreniami kože. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

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

- hnačka,
- nevoľnosť,
- 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 podania injekcie,
- pocit slabosti,
- ovisnutie očného viečka a ovisnutie svalov na jednej strane tváre („ochrnutie tváre“ alebo „Bellovo ochrnutie“), ktoré je zvyčajne dočasné,
- zmena priebehu 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 (erytrodermálna 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 Usymro

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

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- ak tekutina zmenila farbu, je zakalená alebo v nej vidíte plávať cudzorodé častice (pozrite časť 6 „Ako vyzerá Usymro a obsah balenia“).
- ak viete alebo ak sa domnievate, že liek bol vystavený extrémnym teplotám (napr. náhodne zmrazený alebo zohriaty).
- ak sa liekom prudko triaslo,
- ak je poškodená plomba.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Usymro obsahuje**

- Liečivo je ustekinumab. Jedna injekčná liekovka obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml.
- Ďalšie zložky sú dihydrát disodnej soli kyseliny etyléndiamín-tetraoctovej (EDTA), L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, metionín, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda na injekcie.

Ako vyzerá Usymro a obsah balenia

Usymro je číry, bezfarebný až svetložltý koncentrát na infúzny roztok. Liek sa dodáva v škatuli a obsahuje 1 jednodávkovú 30 ml sklenenú injekčnú liekovku. Jedna injekčná liekovka obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml koncentráte na infúzny roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Česká republika

Výrobca

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Návod na riedenie:

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

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Usymra na základe telesnej hmotnosti pacienta (pozri časť 3, tabuľku 1, tabuľku 2). Jedna 26 ml injekčná liekovka Usymra 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 Usymra, ktorý sa má pridať (odstráňte 26 ml chloridu sodného na každú potrebnú injekčnú liekovku Usymra, 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 Usymra z každej potrebnej injekčnej liekovky a pridajte ich do 250 ml infúzneho vaku. Konečný objem v infúznom vaku má byť 250 ml. Opatrne premiešajte.
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 ôsmich hodín od zriedenia v infúznom vaku.
6. Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Uchovávanie

Po zriedení bola chemická a fyzikálna stabilita preukázaná v rozmedzí 1,04 mg/ml a 2,08 mg/ml počas 48 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a počas 8 hodín pri teplote 15 °C - 25 °C.

Písomná informácia pre používateľa

Usymro 45 mg injekčný 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. Ak ste rodič alebo opatrovatel', ktorý bude podávať Usymro dieťaťu, pozorne si prečítajte 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 Usymro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Usymro
3. Ako používať Usymro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Usymro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Usymro a na čo sa používa

Čo je Usymro

Usymro obsahuje liečivo „ustekinumab“, monoklálnu protilátku. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa konkrétne na niektoré bielkoviny v tele.

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

Na čo sa Usymro používa

Usymro 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 a detí s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg.

Ložisková psoriáza

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

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

Usymro sa používa u detí a dospelých vo veku 6 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, 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 podané Usymro na:

- zmiernenie prejavov 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 Usymro na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Usymro

Nepoužívajte Usymro

- ak ste alergický na ustekinumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- 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 Usymra.

Upozornenia a opatrenia

Pred použitím Usymra sa poraďte sa svojim lekárom alebo lekárnikom. Pred liečbou vám lekár skontroluje zdravotný stav. Uistite sa, že ste pred liečbou povedali lekárovi 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 Usymro, vás lekár vyšetří a urobí test na tuberkulózu. Ak sa domnieva, že vám hrozí riziko tuberkulózy, môžete dostať lieky na jej liečbu.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

Usymro môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Usymra si musíte dávať pozor na niektoré prejavy ochorenia. Úplný zoznam týchto vedľajších účinkov nájdete v časti 4. „Závažné vedľajšie účinky“.

Predtým ako použijete Usymro, povedzte svojmu lekárovi:

- Ak sa u vás niekedy vyskytla alergická reakcia na Usymro. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
- Ak máte alebo ste niekedy mali akýkoľvek typ nádoru – pretože imunosupresíva ako Usymro oslabujú 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 zdravej koži.
- Ak dostávate inú liečbu psoriázy a/alebo psoriatickej artritídy – napr. iné imunosupresívum alebo fototerapiu (keď sa vaše telo lieči druhom ultrafialového (UV) žiarenia). Tieto liečby môžu tiež oslabiť časť imunitného systému. Kombinácia týchto druhov liečby s Usymrom sa neskúmala. Je však možné, že môže zvyšovať riziko vzniku ochorení súvisiacich s oslabením imunitného systému.

- Ak dostávate alebo ste dostávali injekcie na liečbu alergií – nie je známe, či ich Usymro 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 predtým, ako začnete používať Usymro.

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 oblastí 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 štúdiách u pacientov so psoriázou liečených ustekinumabom. Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať 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 dospelávajúci

Usymro sa neodporúča podávať deťom so psoriázou vo veku od 6 rokov, deťom s Crohnovou chorobou s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg ani deťom so psoriatickou artritídou vo veku do 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky, vakcíny a Usymro

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste nedávno dostali alebo dostanete vakcínu. Niektoré druhy vakcín (živé vakcíny) sa nesmú podávať počas používania Usymra.
- Ak ste dostávali Usymro počas tehotenstva, informujte lekára svojho dieťaťa o liečbe Usymrom 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 Usymro, 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 predtým, ako začnete používať tento liek.
- U detí vystavených ustekinumabu v maternici sa nepozorovalo vyššie riziko vrodených chýb. Skúsenosti s ustekinumabom u tehotných žien sú však obmedzené. Preto je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Usymra v tehotenstve.
- Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa vyhnúť sa otehotneniu a používať vhodnú antikoncepciu počas liečby Usymrom a aspoň 15 týždňov po liečbe.
- Usymro môže prechádzať placentou do nenarodeného dieťaťa. Ak ste dostávali Usymro 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 Usymro, 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 Usymro, 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 Usymro – nerobte oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Usymro obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 (E 433) v každej 45 mg/0,5 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,10 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Usymro

Usymro je určené na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe ochorení, na ktoré je Usymro určené.

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 Usymro podáva

Váš lekár rozhodne, aké množstvo Usymra potrebujete dostať a ako dlho liek budete dostávať.

Dospelí vo veku 18 rokov alebo starší

Psoriáza alebo psoriatická artritída

- Odporúčaná úvodná dávka je 45 mg Usymra. Pacienti s telesnou hmotnosťou viac ako 100 kilogramov (kg) môžu začať s dávkou 90 mg namiesto 45 mg.
- Po úvodnej 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 Usymra, podá lekár prostredníctvom infúzie do žily na ruke (intravenózna infúzia). Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg Usymra po 8 týždňoch, potom ďalej každých 12 týždňov injekciou pod kožu („subkutánne“).
- Niektorým pacientom môže byť po prvej injekcii pod kožu podaných 90 mg Usymra každých 8 týždňov. Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku.

Deti a dospievajúci vo veku 6 rokov alebo starší

Psoriáza

- Lekár stanoví správnu dávku pre vás, vrátane množstva (objemu) Usymra, ktoré sa má injekčne podať, s cieľom podania správnej dávky. Správna dávka pre vás bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti v čase podania každej dávky.
- Ak je vaša telesná hmotnosť menej ako 60 kg, odporúčaná dávka je 0,75 mg Usymra na kg telesnej hmotnosti.
- Ak je vaša telesná hmotnosť 60 kg až 100 kg, odporúčaná dávka Usymra je 45 mg.
- Ak je vaša telesná hmotnosť viac ako 100 kg, odporúčaná dávka Usymra je 90 mg.
- Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 12 týždňov.

Deti s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg

Crohnova choroba

- Počas liečby vám lekár podá prvú dávku približne 6 mg/kg Usymra infúziou do žily na ruke (intravenózna infúzia). Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg Usymra po 8 týždňoch a potom každých 12 týždňov injekciou pod kožu („subkutánne“).
- Niektorým pacientom sa po prvej injekcii pod kožu môže podávať 90 mg Usymra každých 8 týždňov. Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku.

Ako sa Usymro podáva

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

Ak máte akékoľvek otázky o podávaní Usymra, opýtajte sa svojho lekára.

Ak použijete viac Usymra, ako máte

Ak ste použili alebo vám podali viac Usymra ako mali, ihneď to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy noste so sebou vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Usymro

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

Ak prestanete používať Usymro

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

Ak máte akékoľvek 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 závažne vedľajšie účinky, ktoré môžu vyžadovať okamžitú liečbu.

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

- Závažné alergické reakcie („anafylaxia“) sú u ľudí používajúcich Usymro zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí). Prejavy zahŕňajú:
 - o ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním,
 - o nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť pocit točenia hlavy alebo závrat,
 - o 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 to povedzte svojmu lekárovi.

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

Infekcie – môžu vyžadovať okamžitú 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).

Usymro 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.

Počas používania Usymra si musíte dávať pozor na prejavy infekcie. Tieto môžu zahŕňať:

- horúčku, príznaky podobné chrípke, nočné potenie, úbytok telesnej hmotnosti,
- pocit únavy alebo dýchavičnosť; 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 opätovne vracia. Váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete používať Usymro, kým sa infekčné ochorenie nevylieči. Lekárovi tiež povedzte, 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 závažnými ochoreniami kože. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

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

- hnačka,
- nevoľnosť,
- 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 podania injekcie,
- pocit slabosti,
- ovisnutie očného viečka a ovisnutie svalov na jednej strane tváre („ochrnutie tváre“ alebo „Bellovo ochrnutie“), ktoré je zvyčajne dočasné,
- zmena priebehu 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 (erytrodermálna 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 lekárnik. 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 Usymro

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Uchováajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Injekčnú liekovku s Usymrom nepretrepávajte. Dlhšie prudké pretrepávanie môže liek znehodnotiť.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- ak tekutina zmenila farbu, je zakalená alebo v nej vidíte plávať cudzorodé častice (pozrite časť „Ako vyzerá Usymro a obsah balenia“).
- ak viete alebo ak sa domnievate, že liek bol vystavený extrémnym teplotám (napr. náhodne zmrazený alebo zohriaty).
- ak sa liekom prudko triaslo,
- ak je poškodená plomba.

Usymro je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej liekovke a injekčnej striekačke, sa má zlikvidovať. 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 Usymro obsahuje

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

Ako vyzerá Usymro a obsah balenia

Usymro je číry až mierne opalescentný, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok. Roztok môže obsahovať niekoľko malých priesvitných alebo bielych častíc bielkoviny. Liek sa dodáva v škatuli

a obsahuje jednu jednodávkovú 2 ml sklenenú injekčnú liekovku. Jedna injekčná liekovka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčného roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Česká republika

Výrobca

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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 zdravotnícky pracovník. Vy a váš lekár sa však môžete dohodnúť, že si budete liek podávať sami. V tomto prípade vás poučia, ako sa injekcia podáva. Ak máte akékoľvek otázky, ako si podávať liek, poraďte sa s svojim lekárom.

- Nemiešajte Usymro s inými injekčnými roztokmi.
- Injekčné liekovky nepretrepávajte, pretože prudké pretrepávanie môže liek znehodnotiť. Nepoužívajte liek, ak sa ním silno triaslo.

1. Skontrolujte počet injekčných liekoviek a pripravte si potrebný materiál:

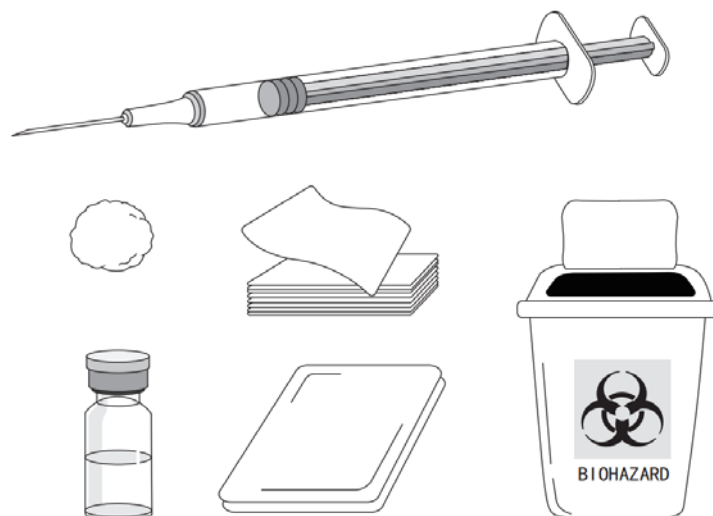
Vyberte injekčnú liekovku/injekčné liekovky z chladničky. Nechajte injekčnú liekovku postáť približne pol hodiny. Tekutina tým dosiahne vhodnú teplotu na podanie injekcie (izbová teplota).

Skontrolujte injekčnú liekovku/injekčné liekovky, a uistite sa, že:

- počet injekčných liekoviek a sila sú správne:
 - o Ak je pre vás určená dávka 45 mg alebo nižšia, dostanete jednu 45 mg injekčnú liekovku Usymra.
 - o Ak je pre vás určená dávka 90 mg, dostanete dve 45 mg injekčné liekovky Usymra 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. Pre každú injekciu použite novú ihlu a injekčnú striekačku.
- máte správny liek,
- neuplynula doba použiteľnosti lieku,
- injekčná liekovka nie je poškodená a plomba nie je zlomená,
- roztok v injekčnej liekovke je číry až slabo opalescentný (má perleťový lesk) a bezfarebný až svetložltý,
- roztok nemá zmenenú farbu ani nie je zakalený a neobsahuje žiadne cudzorodé častice,
- roztok nie je zamrazený.

Deti s pediatrickou psoriázou s telesnou hmotnosťou menej ako 60 kg potrebujú dávku nižšiu ako 45 mg. Uistite sa, že poznáte správne množstvo (objem), ktoré sa má odobrať z injekčnej liekovky a typ injekčnej striekačky potrebnej na podanie dávky. Ak nevíete potrebné množstvo alebo typ injekčnej striekačky, obráťte sa na svojho lekára pre ďalšie inštrukcie.

Prineste si všetko potrebné podanie injekcie a položte to na čistý povrch, vrátane injekčnej striekačky, ihly, antiseptických utierok, vaty alebo gázy a nádoby na ostré predmety (pozri obrázok 1).

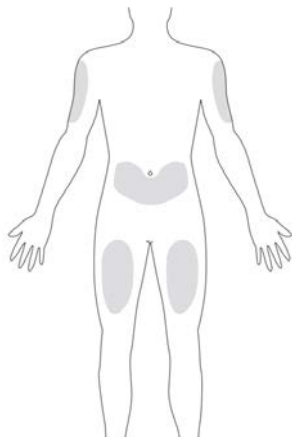


Obrázok 1

2. Vyberte a pripravte si miesto podania injekcie:

Vyberte si miesto podania injekcie (pozri obrázok 2).

- Usymro sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne).
- Vhodné miesta na podanie injekcie sú horná časť stehna alebo okolie brucha najmenej 5 cm od pupka.
- Podľa možnosti si nevyberte miesta s prejavmi psoriázy na koži.
- Ak vám niekto pomáha pri podávaní injekcie, potom môžete ako miesto podania injekcie vybrať hornú časť ramena.



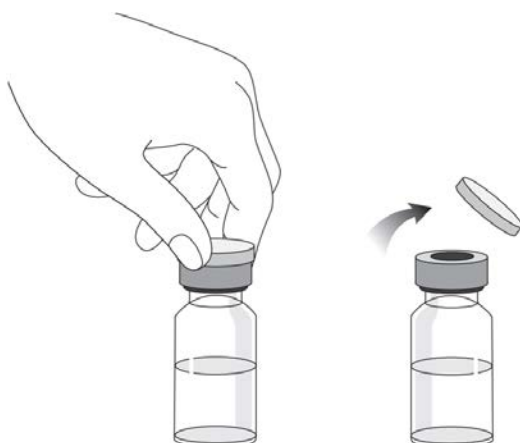
* Sivé plochy znázorňujú odporúčané miesta podania injekcie
Obrázok 2

Pripravte si miesto podania injekcie.

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

3. Pripravte si dávku lieku:

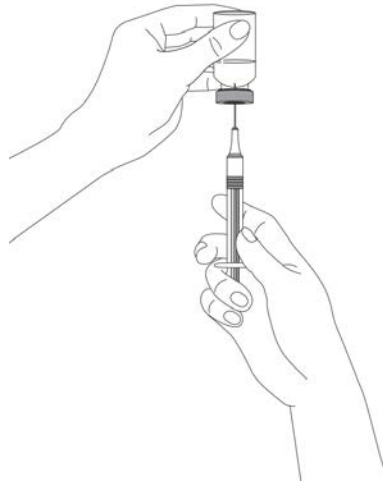
- Odstráňte viečko injekčnej liekovky (pozri obrázok 3).



Obrázok 3

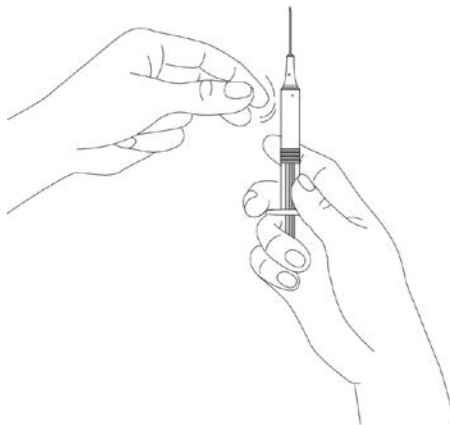
- Neodstraňujte zátku.
- Vyčistite zátku antiseptickým tampónom.
- Položte injekčnú liekovku na rovný povrch.
- Zdvihnite injekčnú striekačku a odstráňte kryt ihly.

- Nedotýkajte sa ihly a dávajte pozor, aby sa ničoho nedotýkala.
- Prepichnete ihlu cez gumenú zátku.
- Otočte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku hore dnom.
- Vyťahujte piest injekčnej striekačky, aby ste ju naplnili množstvom roztoku predpísaným vašim lekárom.
- Je dôležité, aby ihla zostávala vždy ponorená v roztoku. Tým sa zabráni vzniku vzduchových bublín v injekčnej striekačke (pozri obrázok 4).



Obrázok 4

- Vyberte ihlu z injekčnej liekovky.
- Podržte injekčnú striekačku s ihlou smerujúcou nahor, aby ste videli, či vo vnútri nie sú vzduchové bubliny.
- Ak sú prítomné vzduchové bubliny, opatrne zboku poklopujte prstom na injekčnú striekačku, kým bubliny nevyplávajú nahor (pozri obrázok 5).



Obrázok 5

- Potom tlačte piest dovedy, kým všetok vzduch neodstránite (tekutina nesmie vytiecť).
- Neotáčajte injekčnú striekačku nadol a dávajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla.

4. Injekčné podanie dávky:

- Opatrne stlačte vyčistenú kožu medzi palec a ukazovák. Nestláčajte ju silno.
- Vpichnete ihlu do stlačenej kože.

- Palcom tlačte na piest dovtedy, kým sa injekčne nepodá celý roztok. Tlačte pomaly a rovnomerne, pričom stále jemne držte kožu stlačenú.
- Keď je piest stlačený až na doraz, vyberte ihlu z kože.

5. Po podaní injekcie:

- Pritlačte antiseptickú utierku na miesto podania 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 malou náplastou.

6. Likvidácia:

- Použité injekčné striekačky a ihly treba odložiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu ako je nádoba na ostré predmety. Nikdy opakovane nepoužívajte ihly a injekčné striekačky pre svoju bezpečnosť a zdravie a pre bezpečnosť ostatných. Nádobu na ostré predmety zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.
- Prázdne injekčné liekovky, antiseptické utierky a iné pomôcky možno likvidovať domovým odpadom.

Písomná informácia pre používateľa

Usymro 45 mg injekčný roztok v naplnenej 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, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Táto písomná informácia bola napísaná pre používateľa lieku. Ak ste rodič alebo opatrovatel', ktorý bude podávať Usymro dieťaťu, pozorne si prečítajte 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 Usymro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Usymro
3. Ako používať Usymro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Usymro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Usymro a na čo sa používa

Čo je Usymro

Usymro obsahuje liečivo „ustekinumab“, monoklálnu protilátku. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa konkrétne na niektoré bielkoviny v tele.

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

Na čo sa Usymro používa

Usymro 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 a detí s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg.

Ložisková psoriáza

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

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

Usymro sa používa u detí a dospelých vo veku 6 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, 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 podané Usymro na:

- zmiernenie prejavov 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 Usymro na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Usymro

Nepoužívajte Usymro

- ak ste alergický na ustekinumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- 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 Usymra.

Upozornenia a opatrenia

Pred použitím Usymra sa poraďte sa svojim lekárom alebo lekárnikom. Pred liečbou vám lekár skontroluje zdravotný stav. Uistite sa, že ste pred liečbou povedali lekárovi 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 Usymro, vás lekár vyšetří a urobí test na tuberkulózu. Ak sa domnieva, že vám hrozí riziko tuberkulózy, môžete dostať lieky na jej liečbu.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

Usymro môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Usymra si musíte dávať pozor na niektoré prejavy ochorenia. Úplný zoznam týchto vedľajších účinkov nájdete v časti 4. „Závažné vedľajšie účinky“.

Predtým ako použijete Usymro, povedzte svojmu lekárovi:

- Ak sa u vás niekedy vyskytla alergická reakcia na Usymro. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
- Ak máte alebo ste niekedy mali akýkoľvek typ nádoru – pretože imunosupresíva ako Usymro oslabujú 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 zdravej koži.
- Ak ste niekedy mali alergickú reakciu na latex alebo injekciu Usymra – obal tohto lieku obsahuje latexovú gumu, ktorá môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu u ľudí precitlivených na latex. Prejavy alergickej reakcie pozrite v časti 4. „Pozor na závažné vedľajšie účinky“.
- Ak dostávate inú liečbu psoriázy a/alebo psoriatickej artritídy – napr. iné imunosupresívum alebo fototerapiu (keď sa vaše telo lieči druhom ultrafialového (UV) žiarenia). Tieto liečby

môžu tiež oslabiť časť imunitného systému. Kombinácia týchto druhov liečby s Usymrom sa neskúmala. Je však možné, že môže zvyšovať riziko vzniku ochorení súvisiacich s oslabením imunitného systému.

- Ak dostávate alebo ste dostávali injekcie na liečbu alergií – nie je známe, či ich Usymro 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 predtým, ako začnete používať Usymro.

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 štúdiách u pacientov so psoriázou liečených ustekinumabom. Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať 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

Usymro sa neodporúča podávať deťom so psoriázou vo veku od 6 rokov, deťom s Crohnovou chorobou s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg ani deťom so psoriatickou artritídou vo veku do 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmalo.

Iné lieky, vakcíny a Usymro

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste nedávno dostali alebo dostanete vakcínu. Niektoré druhy vakcín (živé vakcíny) sa nesmú podávať počas používania Usymra.
- Ak ste dostávali Usymro počas tehotenstva, informujte lekára svojho dieťaťa o liečbe Usymrom 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 Usymro, 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 predtým, ako začnete používať tento liek.
- U detí vystavených ustekinumabu v maternici sa nepozorovalo vyššie riziko vrodených chýb. Skúsenosti s ustekinumabom u tehotných žien sú však obmedzené. Preto je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Usymra v tehotenstve.
- Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa vyhnúť sa otehotneniu a používať vhodnú antikoncepciu počas liečby Usymrom a aspoň 15 týždňov po liečbe.
- Usymro môže prechádzať placentou do nenarodeného dieťaťa. Ak ste dostávali Usymro 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 Usymro, 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 Usymro, 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 Usymro – nerobte oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Usymro obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 (E 433) v každej 45 mg/0,5 ml naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,10 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Usymro

Usymro je určené na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe ochorení, na ktoré je Usymro určené.

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 Usymro podáva

Váš lekár rozhodne, aké množstvo Usymra potrebujete dostať a ako dlho liek budete dostávať.

Dospelí vo veku 18 rokov alebo starší

Psoriáza alebo psoriatická artritída

- Odporúčaná úvodná dávka je 45 mg Usymra. Pacienti s telesnou hmotnosťou viac ako 100 kilogramov (kg) môžu začať s dávkou 90 mg namiesto 45 mg.
- Po úvodnej 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 Usymra, podá lekár prostredníctvom infúzie do žily na ruke (intravenózna infúzia). Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg Usymra po 8 týždňoch, potom ďalej každých 12 týždňov injekciou pod kožu („subkutánne“).
- Niektorým pacientom môže byť po prvej injekcii pod kožu podaných 90 mg Usymra každých 8 týždňov. Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku.

Deti a dospievajúci vo veku 6 rokov alebo starší

Psoriáza

- Lekár stanoví správnu dávku pre vás, vrátane množstva (objemu) Usymra, ktoré sa má injekčne podať, s cieľom podania správnej dávky. Správna dávka pre vás bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti v čase podania každej dávky.
- K dispozícii je 45 mg injekčná liekovka, ak dieťa potrebujete dostať menej ako 45 mg dávku.
- Ak je vaša telesná hmotnosť menej ako 60 kg, odporúčaná dávka je 0,75 mg Usymra na kg telesnej hmotnosti.
- Ak je vaša telesná hmotnosť 60 kg až 100 kg, odporúčaná dávka Usymra je 45 mg.
- Ak je vaša telesná hmotnosť viac ako 100 kg, odporúčaná dávka Usymra je 90 mg.
- Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 12 týždňov.

Deti s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg

Crohnova choroba

- Počas liečby vám lekár podá prvú dávku približne 6 mg/kg Usymra infúziou do žily na ruke (intravenózna infúzia). Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg Usymra po 8 týždňoch a potom každých 12 týždňov injekciou pod kožu („subkutánne“).

- Niektorým pacientom sa po prvej injekcii pod kožu môže podávať 90 mg Usymra každých 8 týždňov. Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku.

Ako sa Usymro podáva

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

Ak máte akékoľvek otázky o podávaní Usymra, opýtajte sa svojho lekára.

Ak použijete viac Usymra, ako máte

Ak ste použili alebo vám podali viac Usymra ako mali, ihneď to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy noste so sebou vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Usymro

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

Ak prestanete používať Usymro

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

Ak máte akékoľvek 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 závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu vyžadovať okamžitú liečbu.

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

- Závažné alergické reakcie („anafylaxia“) sú u ľudí používajúcich Usymro zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí). Prejavy zahŕňajú:
 - o ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním,
 - o nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť pocit točenia hlavy alebo závrat,
 - o 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 to povedzte svojmu lekárovi.

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

Infekcie – môžu vyžadovať okamžitú 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).

Usymro 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.

Počas používania Usymra si musíte dávať pozor na prejavy infekcie. Tieto môžu zahŕňať:

- horúčku, príznaky podobné chrípke, nočné potenie, úbytok telesnej hmotnosti,
- pocit únavy alebo dýchavičnosť; 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 opätovne vracia. Váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete používať Usymro, kým sa infekčné ochorenie nevylieči. Lekárovi tiež povedzte, 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 závažnými ochoreniami kože. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

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

- hnačka,
- nevoľnosť,
- 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 podania injekcie,
- pocit slabosti,

- ovisnutie očného viečka a ovisnutie svalov na jednej strane tváre („ochrnutie tváre“ alebo „Bellovo ochrnutie“), ktoré je zvyčajne dočasné,
- zmena priebehu 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 (erytrodermálna 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 lekárnik. 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 Usymro

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Uchováajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- V prípade potreby môžu byť jednotlivé naplnené injekčné striekačky Usymra uchovávané aj pri izbovej teplote do 30 °C jednorazovo maximálne počas 40 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 vrátiť naspäť do chladničky. Injekčnú striekačku zlikvidujte, ak sa nepoužije do 40 dní uchovávaní pri izbovej teplote alebo v čase pôvodnej expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.
- Naplnenú injekčnú striekačku s Usymrom nepretrepávajte. Dlhšie prudké pretrepávanie môže liek znehodnotiť.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- ak tekutina zmenila farbu, je zakalená alebo v nej vidíte plávať cudzorodé častice (pozrite časť 6 „Ako vyzerá Usymro a obsah balenia“).
- ak viete alebo ak sa domnievate, že liek bol vystavený extrémnym teplotám (napr. náhodne zmrazený alebo zohriaty).
- ak sa liekom prudko triaslo,

Usymro je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej striekačke, sa má zlikvidovať. 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 Usymro obsahuje

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

Ako vyzerá Usymro a obsah balenia

Usymro je číry až mierne opalescentný, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok. Roztok môže obsahovať niekoľko malých priesvitných alebo bielych častíc bielkoviny. Liek sa dodáva v škatuli a obsahuje 1 jednodávkovú 1 ml sklenenú naplnenú injekčnú striekačku. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčného roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Česká republika

Výrobca

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

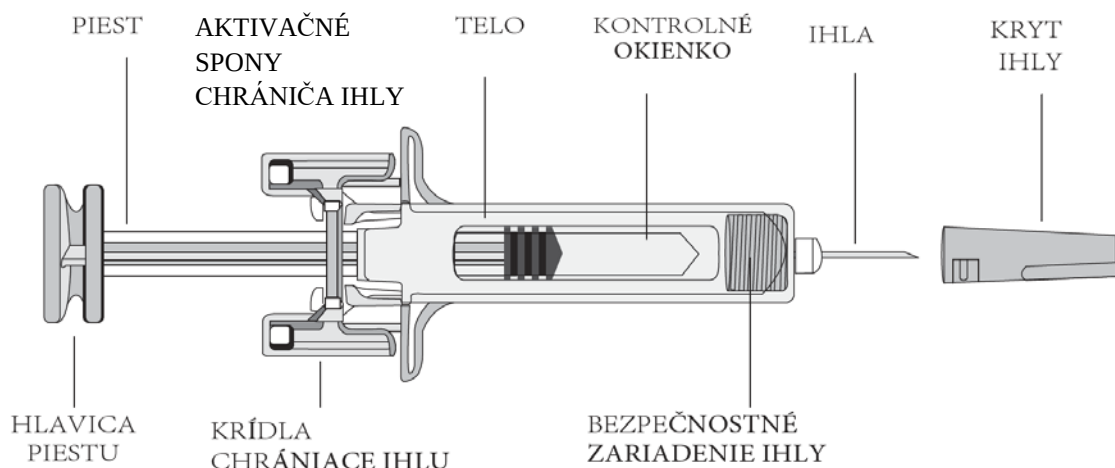
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

Pokyny na podávanie lieku

Na začiatku liečby vám prvú injekciu podá zdravotnícky pracovník. Vy a váš lekár sa však môžete dohodnúť, že si budete liek podávať sami. V tomto prípade vás poučia, ako sa injekcia podáva. Ak máte akékoľvek otázky, ako si podávať liek, poraďte sa s svojim lekárom.

- Nemiešajte Usymro s inými injekčnými tekutinami.
- Naplnené injekčné striekačky nepretrepávajte, pretože že prudké pretrepávanie môže liek znehodnotiť. Nepoužívajte liek, ak sa ním silno triaslo.

Obrázok 1 znázorňuje ako vyzerá naplnená injekčná striekačka



Obrázok 1

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

Príprava na použitie naplnenej injekčnej striekačky

- Vyberte naplnenú injekčnú striekačku (striekačky) z chladničky. Nechajte naplnenú injekčnú striekačku postáť mimo škatule približne pol hodiny. Tekutina tým dosiahne vhodnú teplotu na podanie injekcie (izbová teplota). Počas tejto doby neodstraňujte z injekčnej striekačky kryt ihly.
- Držte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo pričom ihla s krytom smeruje nahor.
- Nedržte ju za hlavicu piestu, piest, krídla chrániace ihly alebo kryt ihly.
- Piest nikdy nevyťahujte.
- Z naplnenej injekčnej striekačky neodstraňujte kryt ihly, kým tak nebude uvedené v pokynoch.

Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku (striekačky), a uistite sa, že:

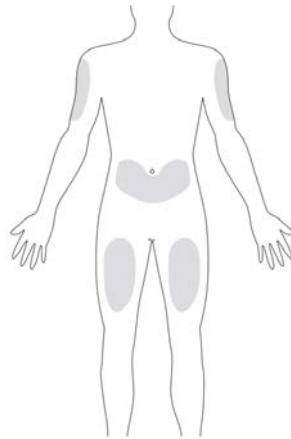
- počet naplnených injekčných striekačiek a sila sú správne:
 - o Ak je pre vás určená 45 mg dávka, dostanete jednu 45 mg naplnenú injekčnú striekačku Usymra.
 - o Ak je pre vás určená dávka 90 mg, dostanete dve 45 mg naplnené injekčné striekačky Usymra a bude potrebné, aby ste si podali dve injekcie. 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 injekčná striekačka nie je poškodená,
- roztok v naplnenej injekčnej striekačke je číry až slabo opalescentný a bezfarebný až svetložltý,
- roztok v naplnenej injekčnej striekačke nemá zmenenú farbu ani nie je zakalený a neobsahuje žiadne cudzorodé častice,
- roztok v naplnenej injekčnej striekačke nie je zamrazený.

Prineste si všetko potrebné podanie injekcie a položte to na čistý povrch, vrátane antiseptických utierok, vaty alebo gázy a nádoby na ostré predmety.

2. Vyberte a pripravte si miesto podania injekcie:

Vyberte si miesto podania injekcie (pozri obrázok 2).

- Usymro sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne).
- Vhodné miesta na podanie injekcie sú horná časť stehna alebo okolie brucha najmenej 5 cm od pupka.
- Podľa možnosti si nevyberte miesta s prejavmi psoriázy na koži.
- Ak vám niekto pomáha pri podávaní injekcie, potom môžete ako miesto podania injekcie vybrať hornú časť ramena.



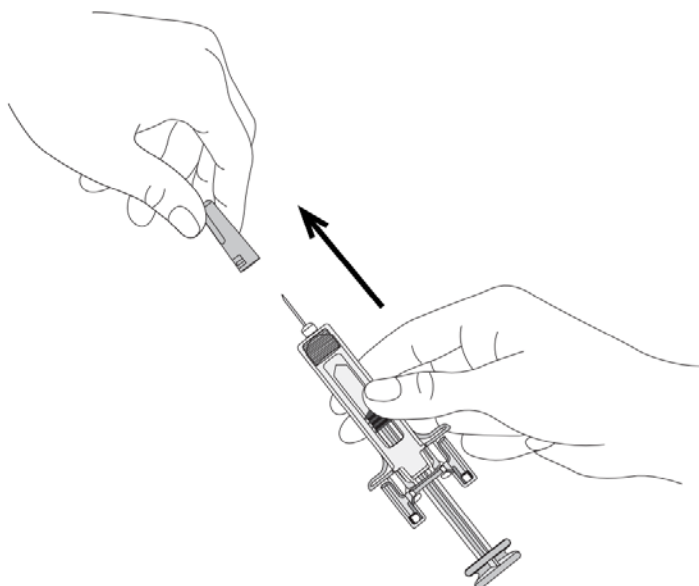
*Sivé plochy znázorňujú odporúčané miesta podania injekcie
Obrázok 2

Pripravte si miesto podania injekcie.

- Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
- Antiseptickou utierkou vyčistite miesto podania 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 si injekčne podať dávku.
- Uchopte naplnenú injekčnú striekačku, držte telo injekčnej striekačky jednou rukou.
- Vytiahnite kryt ihly a zahodte ho. Počas toho sa však nedotýkajte piestu.

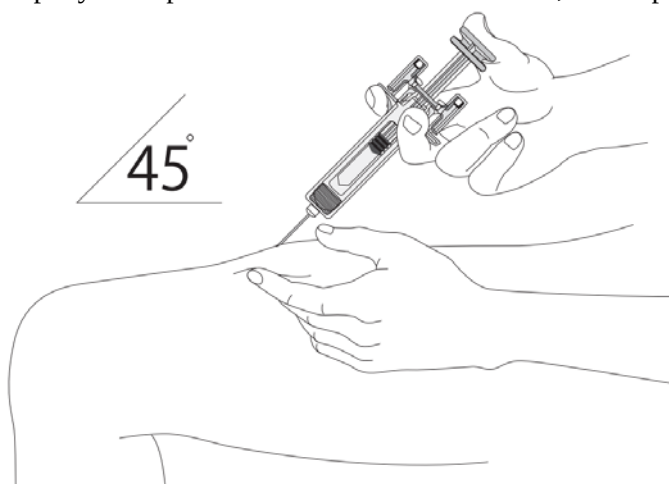


Obrázok 3

- Môžete si všimnúť vzduchové bubliny v injekčnej striekačke alebo kvapku roztoku na konci ihly. Je to normálne a netreba ich odstraňovať.
- Nedotýkajte sa ihly a dávajte pozor, aby sa ihla nedotkla žiadneho povrchu.
- Naplnenú injekčnú striekačku nepoužite, ak spadla bez krytu nasadeného na ihlu. Ak sa to stane, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- Dávku si injekčne podajte ihneď po odstránení krytu ihly.

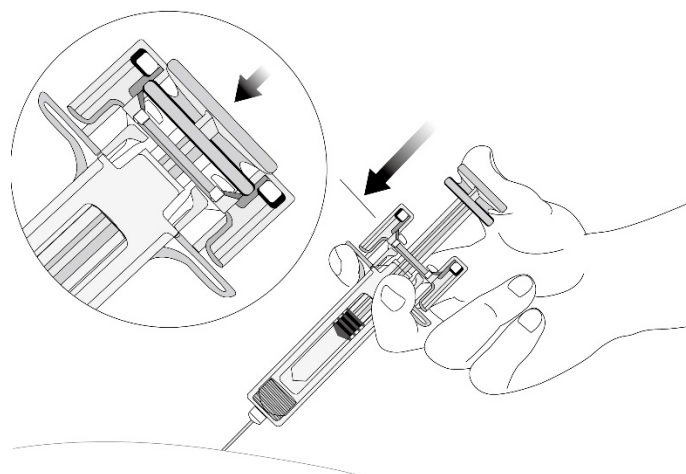
4. Injekčne si podajte dávku:

- Držte naplnenú injekčnú striekačku jednou rukou medzi prostredníkom a ukazovákom a palec položte na hlavicu piestu a druhú ruku použite na opatrné vpichnutie 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).



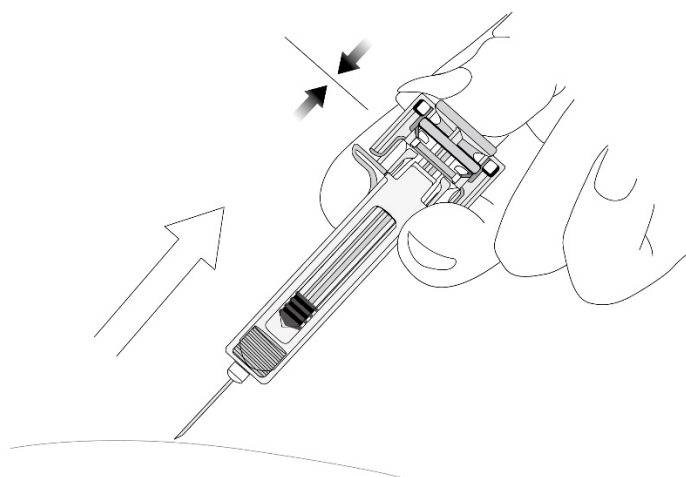
Obrázok 4

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



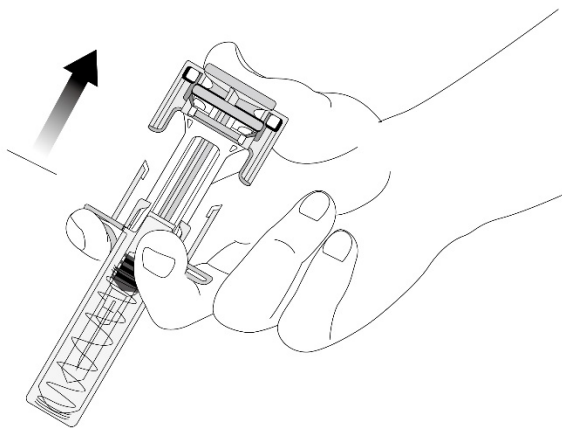
Obrázok 5

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



Obrázok 6

- Pomaly uvoľňujte palec z hlavice piestu, aby sa mohla prázdna injekčná striekačka vysunúť tak, že sa celá ihla zasunie do ochranného krytu ihly, ako je zobrazené na obrázku 7:



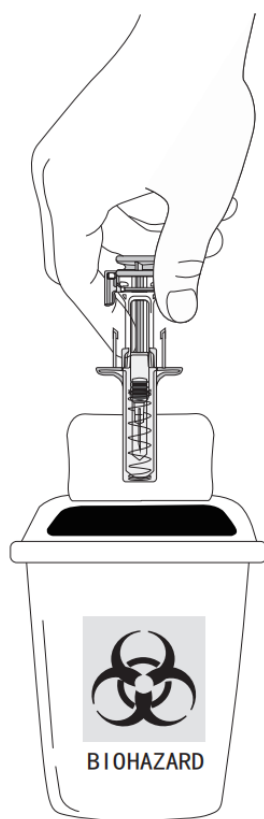
Obrázok 7

5. Po podaní injekcie:

- Pritlačte antiseptickú utierku na miesto podania 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 malou náplastou.

6. Likvidácia:

- Použité injekčné striekačky treba odložiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu ako je nádoba na ostré predmety (pozrite obrázok 8). Nikdy opakovane nepoužívajte injekčné striekačky pre svoju bezpečnosť a zdravie a pre bezpečnosť ostatných. Nádobu na ostré predmety zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.
- Antiseptické utierky a iné pomôcky možno likvidovať domovým odpadom.



Obrázok 8

Písomná informácia pre používateľa

Usymro 90 mg injekčný roztok v naplnenej 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, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Táto písomná informácia bola napísaná pre používateľa lieku. Ak ste rodič alebo opatrovatel', ktorý bude podávať Usymro dieťaťu, pozorne si prečítajte 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 Usymro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Usymro
3. Ako používať Usymro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Usymro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Usymro a na čo sa používa

Čo je Usymro

Usymro obsahuje liečivo „ustekinumab“, monoklálnu protilátku. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa konkrétne na niektoré bielkoviny v tele.

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

Na čo sa Usymro používa

Usymro 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 a detí s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg.

Ložisková psoriáza

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

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

Usymro sa používa u detí a dospelých vo veku 6 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, 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 podané Usymro na:

- zmiernenie prejavov 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 Usymro na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Usymro

Nepoužívajte Usymro

- ak ste alergický na ustekinumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- 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 Usymra.

Upozornenia a opatrenia

Pred použitím Usymra sa poraďte sa svojím lekárom alebo lekárnikom. Pred liečbou vám lekár skontroluje zdravotný stav. Uistite sa, že ste pred liečbou povedali lekárovi 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 Usymro, váš lekár vyšetří a urobí test na tuberkulózu. Ak sa domnieva, že vám hrozí riziko tuberkulózy, môžete dostať lieky na jej liečbu.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

Usymro môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Usymra si musíte dávať pozor na niektoré prejavy ochorenia. Úplný zoznam týchto vedľajších účinkov nájdete v časti 4. „Závažné vedľajšie účinky“.

Predtým ako použijete Usymro, povedzte svojmu lekárovi:

- Ak sa u vás niekedy vyskytla alergická reakcia na Usymro. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
- Ak máte alebo ste niekedy mali akýkoľvek typ nádoru – pretože imunosupresíva ako Usymro oslabujú 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 zdravej koži.
- Ak ste niekedy mali alergickú reakciu na latex alebo injekciu Usymra – obal tohto lieku obsahuje latexovú gumu, ktorá môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu u ľudí precitlivených na latex. Prejavy alergickej reakcie pozrite v časti 4. „Pozor na závažné vedľajšie účinky“.
- Ak dostávate inú liečbu psoriázy a/alebo psoriatickej artritídy – napr. iné imunosupresívum alebo fototerapiu (keď sa vaše telo lieči druhom ultrafialového (UV) žiarenia). Tieto liečby

môžu tiež oslabiť časť imunitného systému. Kombinácia týchto druhov liečby s Usymrom sa neskúmala. Je však možné, že môže zvyšovať riziko vzniku ochorení súvisiacich s oslabením imunitného systému.

- Ak dostávate alebo ste dostávali injekcie na liečbu alergií – nie je známe, či ich Usymro 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 predtým, ako začnete používať Usymro.

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 štúdiách u pacientov so psoriázou liečených ustekinumabom. Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať 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

Usymro sa neodporúča podávať deťom so psoriázou vo veku od 6 rokov, deťom s Crohnovou chorobou s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg ani deťom so psoriatickou artritídou vo veku do 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky, vakcíny a Usymro

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste nedávno dostali alebo dostanete vakcínu. Niektoré druhy vakcín (živé vakcíny) sa nesmú podávať počas používania Usymra.
- Ak ste dostávali Usymro počas tehotenstva, informujte lekára svojho dieťaťa o liečbe Usymrom 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 Usymro, 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 predtým, ako začnete používať tento liek.
- U detí vystavených ustekinumabu v maternici sa nepozorovalo vyššie riziko vrodených chýb. Skúsenosti s ustekinumabom u tehotných žien sú však obmedzené. Preto je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Usymra v tehotenstve.
- Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa vyhnúť sa otehotneniu a používať vhodnú antikoncepciu počas liečby Usymrom a aspoň 15 týždňov po liečbe.
- Usymro môže prechádzať placentou do nenarodeného dieťaťa. Ak ste dostávali Usymro 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 Usymro, 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 Usymro, 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 Usymro – nerobte oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Usymro obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,10 mg polysorbátu 80 (E 433) v každej 90 mg/1 ml naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,10 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Usymro

Usymro je určené na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe ochorení, na ktoré je Usymro určené.

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 Usymro podáva

Váš lekár rozhodne, aké množstvo Usymra potrebujete dostať a ako dlho liek budete dostávať.

Dospelí vo veku 18 rokov alebo starší

Psoriáza alebo psoriatická artritída

- Odporúčaná úvodná dávka je 45 mg Usymra. Pacienti s telesnou hmotnosťou viac ako 100 kilogramov (kg) môžu začať s dávkou 90 mg namiesto 45 mg.
- Po úvodnej 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 Usymra, podá lekár prostredníctvom infúzie do žily na ruke (intravenózna infúzia). Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg Usymra po 8 týždňoch, potom ďalej každých 12 týždňov injekciou pod kožu („subkutánne“).
- Niektorým pacientom môže byť po prvej injekcii pod kožu podaných 90 mg Usymra každých 8 týždňov. Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku.

Deti a dospievajúci vo veku 6 rokov alebo starší

Psoriáza

- Lekár stanoví správnu dávku pre vás, vrátane množstva (objemu) Usymra, ktoré sa má injekčne podať, s cieľom podania správnej dávky. Správna dávka pre vás bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti v čase podania každej dávky.
- K dispozícii je 45 mg injekčná liekovka, ak dieťa potrebujete dostať menej ako 45 mg dávku.
- Ak je vaša telesná hmotnosť menej ako 60 kg, odporúčaná dávka je 0,75 mg Usymra na kg telesnej hmotnosti.
- Ak je vaša telesná hmotnosť 60 kg až 100 kg, odporúčaná dávka Usymra je 45 mg.
- Ak je vaša telesná hmotnosť viac ako 100 kg, odporúčaná dávka Usymra je 90 mg.
- Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 12 týždňov.

Deti s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg

Crohnova choroba

- Počas liečby vám lekár podá prvú dávku približne 6 mg/kg Usymra infúziou do žily na ruke (intravenózna infúzia). Po úvodnej dávke dostanete ďalšiu dávku 90 mg Usymra po 8 týždňoch a potom každých 12 týždňov injekciou pod kožu („subkutánne“).

- Niektorým pacientom sa po prvej injekcii pod kožu môže podávať 90 mg Usymra každých 8 týždňov. Váš lekár rozhodne, kedy máte dostať ďalšiu dávku.

Ako sa Usymro podáva

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

Ak máte akékoľvek otázky o podávaní Usymra, opýtajte sa svojho lekára.

Ak použijete viac Usymra, ako máte

Ak ste použili alebo vám podali viac Usymra ako mali, ihneď to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy noste so sebou vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Usymro

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

Ak prestanete používať Usymro

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

Ak máte akékoľvek 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 závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu vyžadovať okamžitú liečbu.

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

- Závažné alergické reakcie („anafylaxia“) sú u ľudí používajúcich Usymro zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí). Prejavy zahŕňajú:
 - o ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním,
 - o nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť pocit točenia hlavy alebo závrat,
 - o 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 to povedzte svojmu lekárovi.

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

Infekcie – môžu vyžadovať okamžitú 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).

Usymro 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.

Počas používania Usymra si musíte dávať pozor na prejavy infekcie. Tieto môžu zahŕňať:

- horúčku, príznaky podobné chrípke, nočné potenie, úbytok telesnej hmotnosti,
- pocit únavy alebo dýchavičnosť; 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 opätovne vracia. Váš lekár môže rozhodnúť, že nebudete používať Usymro, kým sa infekčné ochorenie nevylieči. Lekárovi tiež povedzte, 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 závažnými 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,
- nevoľnosť,
- 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 podania injekcie,
- pocit slabosti,

- ovisnutie očného viečka a ovisnutie svalov na jednej strane tváre („ochrnutie tváre“ alebo „Bellovo ochrnutie“), ktoré je zvyčajne dočasné,
- zmena priebehu 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 (erytrodermálna 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 Usymro

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Uchováajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- V prípade potreby môžu byť jednotlivé naplnené injekčné striekačky Usymra uchovávané aj pri izbovej teplote do 30 °C jednorazovo maximálne počas 40 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 vrátiť naspäť do chladničky. Injekčnú striekačku zlikvidujte, ak sa nepoužije do 40 dní uchovávaní pri izbovej teplote alebo v čase pôvodnej expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.
- Naplnenú injekčnú striekačku s Usymrom nepretrepávajte. Dlhšie prudké pretrepávanie môže liek znehodnotiť.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- ak tekutina zmenila farbu, je zakalená alebo v nej vidíte plávať cudzorodé častice (pozrite časť 6 „Ako vyzerá Usymro a obsah balenia“).
- ak viete alebo ak sa domnievate, že liek bol vystavený extrémnym teplotám (napr. náhodne zmrazený alebo zohriaty).
- ak sa liekom prudko triaslo,

Usymro je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej striekačke, sa má zlikvidovať. 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 Usymro obsahuje

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

Ako vyzerá Usymro a obsah balenia

Usymro je číry až mierne opalescentný, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok. Roztok môže obsahovať niekoľko malých priesvitných alebo bielych častíc bielkoviny. Liek sa dodáva v škatuli a obsahuje jednu jednodávkovú 1 ml sklenenú naplnenú injekčnú striekačku. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčného roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Česká republika

Výrobca

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

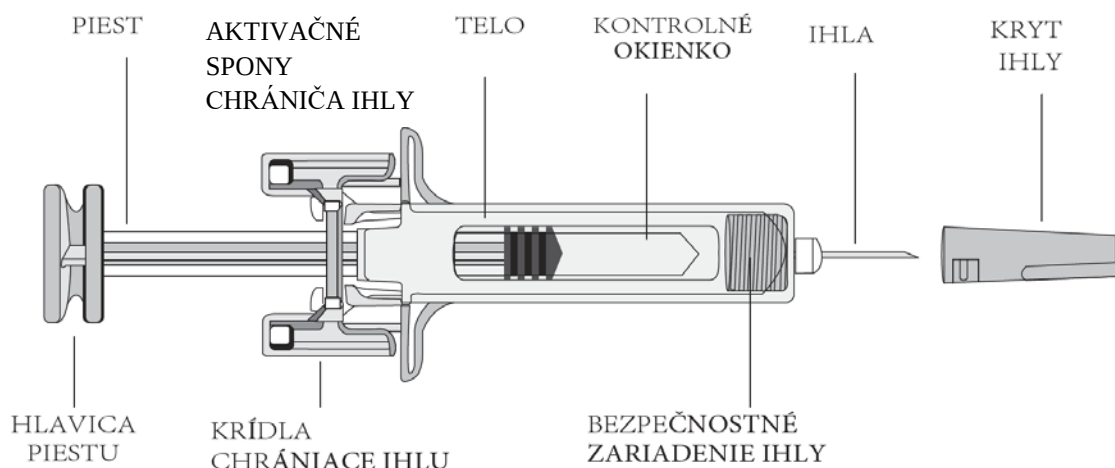
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

Pokyny na podávanie lieku

Na začiatku liečby vám prvú injekciu podá zdravotnícky pracovník. Vy a váš lekár sa však môžete dohodnúť, že si budete liek podávať sami. V tomto prípade vás poučia, ako sa injekcia podáva. Ak máte akékoľvek otázky, ako si podávať liek, poraďte sa s svojim lekárom.

- Nemiešajte Usymro s inými injekčnými tekutinami.
- Naplnené injekčné striekačky nepretrepávajte, pretože že prudké pretrepávanie môže liek znehodnotiť. Nepoužívajte liek, ak sa ním silno triaslo.

Obrázok 1 znázorňuje ako vyzerá naplnená injekčná striekačka



Obrázok 1

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

Príprava na použitie naplnenej injekčnej striekačky

- Vyberte naplnenú injekčnú striekačku (striekačky) z chladničky. Nechajte naplnenú injekčnú striekačku postáť mimo škatule približne pol hodiny. Tekutina tým dosiahne vhodnú teplotu na podanie injekcie (izbová teplota). Počas tejto doby neodstraňujte z injekčnej striekačky kryt ihly.
- Držte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo pričom ihla s krytom smeruje nahor.
- Nedržte ju za hlavicu piestu, piest, krídla chrániace ihlu alebo kryt ihly.
- Piest nikdy nevyťahujte.
- Z naplnenej injekčnej striekačky neodstraňujte kryt ihly, kým tak nebude uvedené v pokynoch.

Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku (striekačky), a uistite sa, že:

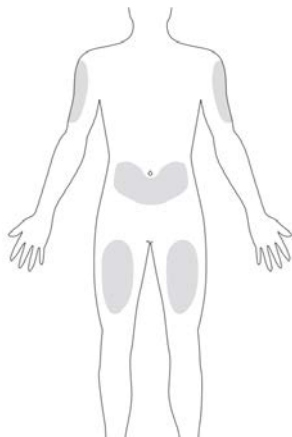
- počet naplnených injekčných striekačiek a sila sú správne:
 - o Ak je pre vás určená 90 mg dávka, dostanete jednu 90 mg naplnenú injekčnú striekačku Usymra.
- máte správny liek,
- neuplynula doba použiteľnosti lieku,
- naplnená injekčná striekačka nie je poškodená,
- roztok v naplnenej injekčnej striekačke je číry až slabo opalescentný a bezfarebný až svetložltý,
- roztok v naplnenej injekčnej striekačke nemá zmenenú farbu ani nie je zakalený a neobsahuje žiadne cudzorodé častice,
- roztok v naplnenej injekčnej striekačke nie je zamrazený.

Prineste si všetko potrebné podanie injekcie a položte to na čistý povrch, vrátane antiseptických utierok, vaty alebo gázy a nádoby na ostré predmety.

2. Vyberte a pripravte si miesto podania injekcie:

Vyberte si miesto podania injekcie (pozri obrázok 2).

- Usymro sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne).
- Vhodné miesta na podanie injekcie sú horná časť stehna alebo okolie brucha najmenej 5 cm od pupka.
- Podľa možnosti si nevyberte miesta s prejavmi psoriázy na koži.
- Ak vám niekto pomáha pri podávaní injekcie, potom môžete ako miesto podania injekcie vybrať hornú časť ramena.



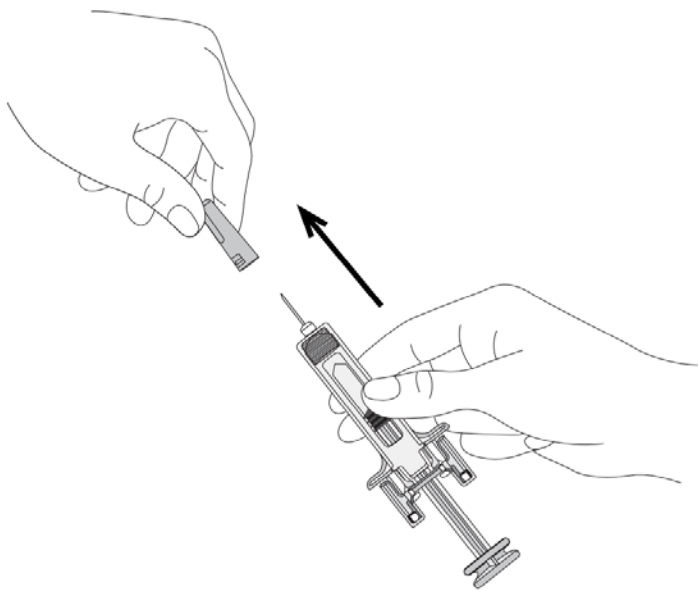
*Sivé plochy znázorňujú odporúčané miesta podania injekcie
Obrázok 2

Pripravte si miesto podania injekcie.

- Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.
- Antiseptickou utierkou vyčistite miesto podania 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 si injekčne podať dávku.
- Uchopte naplnenú injekčnú striekačku, držte telo injekčnej striekačky jednou rukou.
- Vytiahnite kryt ihly a zahod'te ho. Počas toho sa však nedotýkajte piestu.

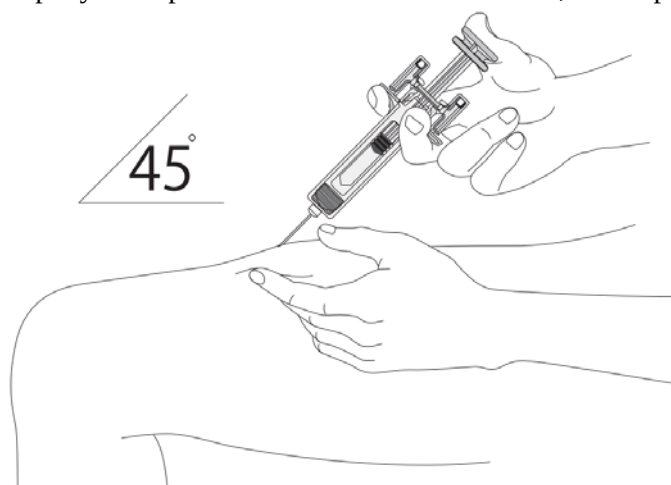


Obrázok 3

- Môžete si všimnúť vzduchové bubliny v injekčnej striekačke alebo kvapku roztoku na konci ihly. Je to normálne a netreba ich odstraňovať.
- Nedotýkajte sa ihly a dávajte pozor, aby sa ihla nedotkla žiadneho povrchu.
- Naplnenú injekčnú striekačku nepoužite, ak spadla bez krytu nasadeného na ihlu. Ak sa to stane, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.
- Dávku si injekčne podajte ihneď po odstránení krytu ihly.

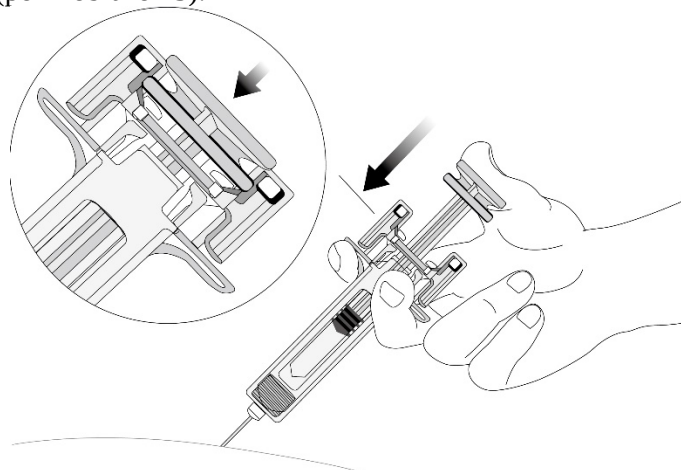
4. Injekčne si podajte dávku:

- Držte naplnenú injekčnú striekačku jednou rukou medzi prostredníkom a ukazovákom a palec položte na hlavicu piestu a druhú ruku použite na opatrné vpichnutie 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).



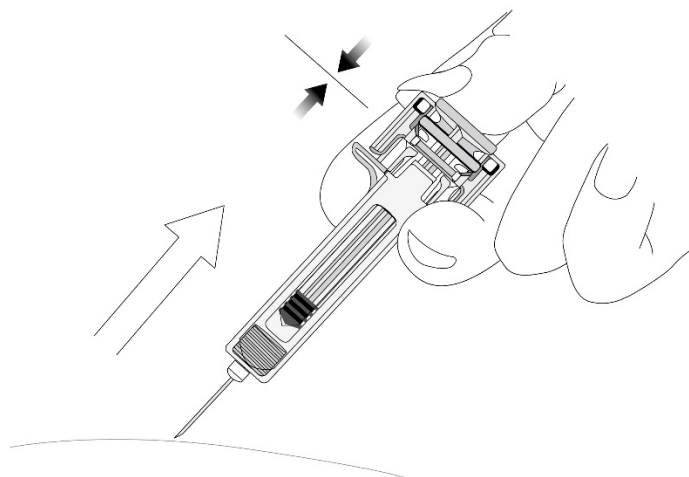
Obrázok 4

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



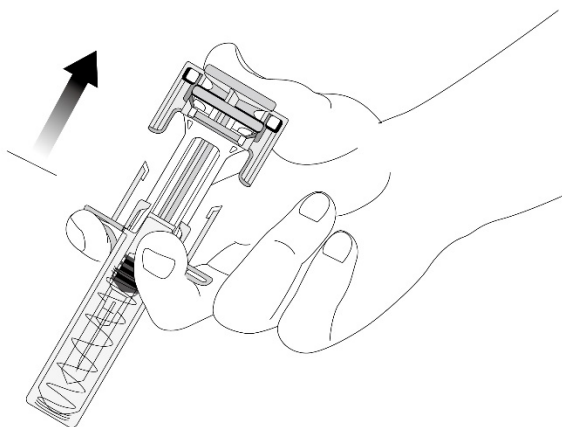
Obrázok 5

- 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 injekčná striekačka vysunúť tak, že sa celá ihla zasunie do ochranného krytu ihly, ako je zobrazené na obrázku 7:



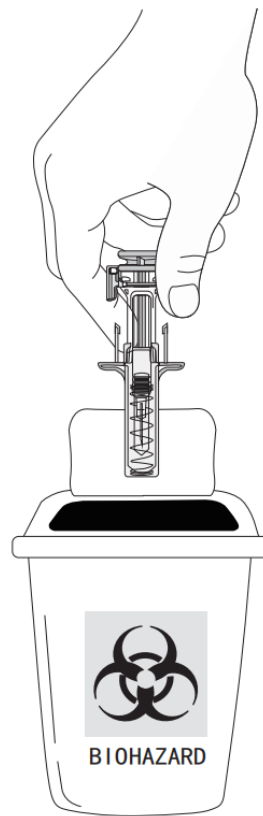
Obrázok 7

5. Po podaní injekcie:

- Pritlačte antiseptickú utierku na miesto podania 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 malou náplastou.

6. Likvidácia:

- Použité injekčné striekačky treba odložiť do nádoby odolnej proti prepichnutiu ako je nádoba na ostré predmety (pozrite obrázok 8). Nikdy opakovane nepoužívajte injekčné striekačky pre svoju bezpečnosť a zdravie a pre bezpečnosť ostatných. Nádoby na ostré predmety zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.
- Antiseptické utierky a iné pomôcky možno likvidovať domovým odpadom.



Obrázok 8