PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

WEZENLA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii ovariálních buněk křečíka čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý. Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 280 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba u dospělých

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek WEZENLA je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Crohnova choroba

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

Tabulka 1. Zahajovací intravenózní dávka přípravku WEZENLA

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

[a] Přibližně 6 mg/kg

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

Starší pacienti

Pro starší pacienty (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Crohnova choroba u pediatrických pacientů (2 roky a starší)

Pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg (dávkování na základě BSA - plochy tělesného povrchu pacienta).

Léčba přípravkem WEZENLA se má zahájit jednou intravenózní (i.v.) dávkou stanovenou na základě plochy tělesného povrchu pacienta (BSA, *Body* surface *area*), viz tabulka 2. Infuzní roztok se připraví z objemu infuzního roztoku z celkového počtu injekčních lahviček přípravku WEZENLA 130 mg jak je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2. Zahajovací intravenózní dávka přípravku WEZENLA

Rozmezí BSA (m^2) pacienta v době podání dávky Tělesná hmotnost < 40 kg	**Doporučená dávka (mg))**	**Objem infuzního roztoku (ml)**	**Počet 130 mg injekčních lahviček**
0,40 až < 0,62	130 mg	26 ml	1 injekční lahvička
0.62 až < 0.95	200 mg	40 ml	2 injekční lahvičky
0.95 až < 1.25	260 mg	52 ml	2 injekční lahvičky
≥ 1.25	325 mg	65 ml	3 injekční lahvičky

Pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg (dávkování na základě tělesné hmotnosti)

Léčba přípravkem WEZENLA se má zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok se připraví z počtu injekčních lahviček přípravku WEZENLA 130 mg, jak je uvedeno v tabulce 3 (příprava viz bod 6.6).

Tabulka 3. Zahajovací intravenózní dávka přípravku WEZENLA

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	**Doporučená dávka[a]**	**Počet 130 mg injekčních lahviček**
≥ 40 kg až ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Přibližně 6 mg/kg

První subkutánní dávka se má podat 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku WEZENLA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u u pediatrických pacientů mladších než 2 roky a s tělesnou hmotností méně než 10 kg nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek WEZENLA 130 mg je určen pouze k intravenóznímu podání. Přípravek se musí podávat po dobu nejméně 1 hodiny. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Infekce

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

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

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

Před zahájením léčby přípravkem WEZENLA musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. WEZENLA nesmí být podána pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku WEZENLA. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem WEZENLA nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek WEZENLA musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek WEZENLA nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

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

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

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

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

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

V klinických hodnoceních byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8). V poregistračním období byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi. Pokud se zjistí závažná nebo život ohrožující reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a ustekinumab se musí vysadit.

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

Kardiovaskulární příhody

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

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem WEZENLA. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyly provedeny žádné specifické studie. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba přípravkem WEZENLA vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, by se měli s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

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

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

Dlouhodobá léčba přípravkem WEZENLA nepotlačuje humorální imunitní reakce na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku WEZENLA nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

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

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všímat příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Přípravek WEZENLA má být vysazen, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně kožního onemocnění lupus erythematodes a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci, nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pomocné látky se známým účinkem
Přípravek WEZENLA obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku". Nicméně přípravek WEZENLA je ředěný chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) na roztok pro infuzi. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů, kteří jsou na kontrolované dietě s nízkým obsahem sodíku (viz bod 6.6).

WEZENLA obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,40 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem WEZENLA.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných obdobích klinických studií u dospělých byly nazofaryngitida (vyskytující se u 6,9 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,4 % pacientů léčených placebem) a bolest hlavy (vyskytující se u 7,0 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,2 % pacientů léčených placebem). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl hlášen u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou bylo exponováno nejméně 5 let.

V tabulce 4 je uveden přehled nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých, stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4. Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánového systému	**Frekvence: nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: celulitida, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, indurace, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobný. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období frekvence infekce 1,36/pacientorok u pacientů léčených ustekinumabem a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u

6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Frekvence infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,85/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, análního abscesu, celulitidu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient za 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient za 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 929 pacientoroků ve sledovaném období) oproti 0,46 ve skupině placebem léčených pacientů (2 pacienti za 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů ze sledovaného období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u běžné populace (standardizovaná incidence = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s bazaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u běžné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce a reakce související s infuzí

V intravenózních indukčních studiích u dospělých s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou nebyly po jedné intravenózní dávce hlášeny žádné anafylaktické příhody ani jiné závažné reakce související s infuzí. V těchto studiích hlásilo nežádoucí příhody, které se vyskytly během infuze nebo do jedné hodiny po infuzi, 2,2 % ze 785 pacientů léčených placebem a 1,9 % ze 790 pacientů léčených doporučenou dávkou ustekinumabu. Ve studii pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou se vyskytla jedna závažná a jedna nezávažná reakce související s infuzí. Po uvedení na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pediatričtí pacienti ve věku od 6 let s plakovou psoriázou

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

Pediatričtí pacienti ve věku 2 let a starší s Crohnovou chorobou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou v jedné studii fáze 1 a v jedné studii fáze 3. 34 pacientů ve studii fáze 1 bylo sledováno po dobu až 240 týdnů a 101 pacientů ve studii fáze 3 bylo sledováno po dobu až 68 týdnů. Obecně byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s Crohnovou chorobou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12Rβ1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12Rβ1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a diferenciaci CD4+ T buněk vůči fenotypu T helperu 1 (Th1), IL-23 indukuje dráhu T helperu 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

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

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

Imunizace

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Crohnova choroba

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

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jedním intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

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

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

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (viz tabulka 5). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 5. Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo n = 247	**Doporučená dávka ustekinumabu n = 249**	**Placebo n = 209**	**Doporučená dávka ustekinumabu n = 209**
Klinická remise, 8. týden	18 (7,3 %)	52 (20,9 %)[a]	41 (19,6 %)	84 (40,2 %)[a]
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %)[b]	60 (28,7 %)	116 (55,5 %)[a]
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %)[a]	67 (32,1 %)	121 (57,9 %)[a]

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo n = 247	**Doporučená dávka ustekinumabu n = 249**	**Placebo n = 209**	**Doporučená dávka ustekinumabu n = 209**
70bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %)[b]	66 (31,6 %)	106 (50,7 %)[a]
70bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %)[b]	81 (38,8 %)	135 (64,6 %)[a]

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
70bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů
* Selhání na anti-TNF-α
** Selhání na konvenční terapii
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

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

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

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

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem
† Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvávali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab
‡ Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF-α
§ Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF-α refrakterní/intolerantní
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI 29 ze 129 pacientů si při léčbě každých 12 týdnů odpověď na ustekinumab neudrželo a bylo jim povoleno upravit dávkování tak, aby dostávali ustekinumab každých 8 týdnů. Ztráta odpovědi byla definována jako CDAI skóre ≥ 220 bodů a zvýšení o ≥ 100 bodů od CDAI skóre na začátku studie. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování klinické remise dosáhlo ve 41,4 % případů.

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

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

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

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

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

Kvalita života související se zdravím

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

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance ustekinumabu u

pacientů s Crohnovou chorobou. Nebyla však pozorována žádná snížená účinnost. Není žádná viditelná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 101 pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg v multicentrické studii fáze 3 (UNITI-Jr) týkající se pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (definovanou jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby u pediatrických pacientů [Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI] >30) během 48 týdnů léčby (8 týdnů indukční a 40 týdnů udržovací léčby). Do studie byli zařazeni 2 pacienti ve věku mezi 2 roky a 5 lety a 18 pacientů ve věku mezi 6 a 11 lety; 29 pacientů mělo tělesnou hmotnost méně než 40 kg, včetně 11 pacientů s tělesnou hmotností méně než 30 kg.Pacienti zahrnutí do studie buď adekvátně neodpovídali na předchozí biologickou nebo konvenční léčbu Crohnovy choroby, nebo ji netolerovali. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 250 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2), následovanou randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 60 mg/ m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku WEZENLA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce) podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti

Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definována jako skóre PCDAI ≤ 10). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, byl 46,5 % (47/101) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích ustekinumabu fáze 3 u dospělých.

Klinická odpověď byla pozorována již ve 3. týdnu. Podíl pacientů s klinickou odpovědí v 8. týdnu (definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o >12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30) byl 84,2 % (85/101).

Ze 101 pacientů, kteří dostali intravenózní indukční léčbu, 97 (96,0 %) vstoupilo do udržovacího období, z nichž 85 bylo respondéry na indukční léčbu.

Tabulka 7 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů hodnocení do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 7. Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg nebo 60 mg/m^2 ustekinumabu každých 8 týdnů n = 41	**90 mg nebo 60 mg/m^2 ustekinumabu každých 12 týdnů n = 44**	**Celkový počet pacientů n = 85**
Klinická remise*	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Klinická remise bez kortikosteroidů[§]	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Klinická remise u pacientů, kteří byli v 8, týdnu indukční léčby v klinické remisi*	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Klinická odpověď[†]	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Endoskopická odpověď[£]	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

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

§ Remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů a žádná léčba kortikosteroidy po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.
† Klinická odpověď je definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o ≥ 12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30.
£ Endoskopická odpověď je definována jako snížení skóre SES-CD o ≥50 % nebo skóre SES-CD o ≤ 2 u pacientů s výchozím skóre SES-CD ≥3.

Úprava frekvence dávkování

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

Pacienty na obou léčebných režimech (léčba každých 12 týdnů nebo 8 týdnů), kteří neodpovídali k 8. týdnu udržovací léčby nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří měli nízké hladiny ustekinumabu (minimální koncentrace ustekinumabu v rovnovážném stavu v 8. týdnu < 1,4 µg/ml), bylo možno zařadit do volitelné podstudie optimalizace expozice (Exposure Optimisation Substudy). Tato otevřená podstudie trvající minimálně 16 týdnů se subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu nebo 60 mg/m^2 (na základě BSA) podávaným každé 4 týdny. Do podstudie bylo zařazeno celkem 26 pacientů. Ze zúčastněných 11 (42,3 %) pacientů přešlo z 12týdenního na 4týdenní dávkování a 15 (57,7 %) pacientů přešlo z 8týdenního na 4týdenní dávkování. Po 16 týdnech, po změně frekvence dávkování, 95,0 % (19/20) vyhodnotitelných pacientů vykazovalo klinickou odpověď a 50,0 % (10/20) bylo v klinické remisi.

Bezpečnostní profil indukčního dávkovacího režimu a oba udržovací dávkovací režimy u pediatrické populace ve věku 2 let a starších jsou srovnatelné se stanoveným profilem u dospělých s Crohnovou chorobou (viz bod 4.8).

Sérové a fekální zánětlivé biomarkery

Průměrná hodnota (SD) změny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu z výchozích hodnot ve 44. týdnu udržovací léčby byla -6,65 mg/l (18,609), respektive -716,9 mg/kg (2 597,66).

Kvalita života související se zdravím

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Distribuce

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

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg. Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s Crohnovou chorobou, psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou přibližně 3 týdny, přičemž ve všech studiích psoriázy a psoriatické artritidy se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů.

Linearita dávek

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

Zvláštní populace

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje.

U starších pacientů nebyly s intravenózním ustekinumabem specifické studie provedeny.

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

Regulace enzymů cytochromu P450

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

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

Pediatrická populace

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg s Crohnovou chorobou byly obecně srovnatelné se sérovými koncentracemi u populace dospělých s Crohnovou chorobou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity po opakovaném podání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (tj. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na opicích cynomolgus nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců ani defekty při narození nebo vývojová toxicita. Při použití analogové protilátky proti IL-12/23 u myší nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění v rozmezí 0,86 mg/ml až 2,60 mg/ml byla chemická a fyzikální stabilita po otevření prokázána na dobu 35 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a následně po dobu dalších 72 hodin při pokojové teplotě až do 30 °C. Po uchovávání při pokojové teplotě nevracejte naředěný infuzní roztok zpět do chladničky. Naředěný infuzní roztok má být uchováván chráněný před světlem. Během přípravy a podávání může být naředěný infuzní roztok vystaven světlu po dobu až 24 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 8 hodin při teplotě do 25 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

26 ml roztoku ve 30ml injekční lahvičce ze skla třídy I uzavřené elastomerovou zátkou.

Přípravek WEZENLA je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S injekční lahvičkou roztoku přípravku WEZENLA se nesmí třepat. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice.

Ředění

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

1. U dospělých a pediatrických pacientů, kteří mají tělesnou hmotnost nejméně 40 kg, vypočtěte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku WEZENLA na základě tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2, tabulka 1, tabulka 3), nebo u pediatrických pacientů , kteří mají tělesnou hmotnost méně než 40 kg, vypočtěte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku WEZENLA na základě plochy tělesného povrchu pacienta (BSA). Jedna 26 ml injekční lahvička přípravku WEZENLA obsahuje 130 mg ustekinumabu.
2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který odpovídá přidávanému objemu přípravku WEZENLA, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku WEZENLA odstraňte 26 ml roztoku chloridu sodného, na 2 injekční lahvičky odstraňte 52 ml, na 3 injekční lahvičky odstraňte 78 ml, na 4 injekční lahvičky odstraňte 104 ml).
3. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku WEZENLA a přidejte je do 250ml infuzního vaku. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. U pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg je dávka stanovena na základě plochy tělesného povrchu pacienta (BSA), jako jedna intravenózní (i.v.) dávka přípravku WEZENLA. Ze 100 ml infuzního vaku odeberte takový objem roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který odpovídá přidávanému objemu přípravku WEZENLA, a zlikvidujte jej. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte příslušný objem přípravku WEZENLA a přidejte jej do 100 ml infuzního vaku. Konečný objem v infuzním vaku má být 100 ml. Jemně promíchejte.
5. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud pozorujete viditelně neprůsvitné částice, změnu barvy nebo cizí částice.
6. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny.
7. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
8. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1823/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

srpen 2026

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

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

WEZENLA 45 mg injekční roztok
WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

WEZENLA 45 mg injekční roztok

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

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii ovariálních buněk křečíka čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) nebo 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polysorbátu 80 (E 433) v jedné dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

WEZENLA 45 mg injekční roztok

Injekční roztok

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

Roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý. Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 280 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

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

Plaková psoriáza u pediatrické populace

WEZENLA je indikována k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dětí a dospívajících pacientů ve věku od 6 let, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo netolerují jiné systémové léčby nebo fototerapii (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida (PsA)

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

Crohnova choroba u dospělých

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek WEZENLA je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

WEZENLA je určena k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, pro které je přípravek WEZENLA indikován, a který bude léčbu řídit a dohlížet na ni.

Dávkování

Plaková psoriáza

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

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

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg

U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je počáteční dávka 90 mg subkutánně, následovaná dávkou 90 mg o 4 týdny později a dále pak v intervalu 12 týdnů. U těchto pacientů byla účinná také dávka 45 mg, ale dávka 90 mg vedla k vyšší účinnosti (viz bod 5.1, tabulka 5).

Psoriatická artritida (PsA)

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

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

Starší pacienti

Pro starší pacienty (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

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

Plaková psoriáza u pediatrické populace (od 6 let)

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

Tabulka 1. Doporučená dávka přípravku WEZENLA u pediatrické populace s psoriázou

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

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

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

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

Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)	Dávka (mg)	Objem injekce (ml)
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Crohnova choroba

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

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

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

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

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

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

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

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

Starší osoby

U starších pacientů (≥ 65 let) není úprava dávkování nutná (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Crohnova choroba u pediatrických pacientů (2 roky a starší)

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

Pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg (dávkování na základě BSA - plochy tělesného povrchu pacienta)

Doporučená udržovací dávka podávaná subkutánně u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg je vypočítaná podle plochy tělesného povrchu pacienta (BSA, Body Surface Area), viz tabulka 3. Vypočítaný objem se má zaokrouhlit na nejbližší 0,1 ml a podat pomocí 1 ml odstupňované injekční stříkačky.

Tabulka 3. Injekční objemy u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg

Rozmezí BSA (m^2) pacienta v době podání dávky Tělesná hmotnost < 40 kg	**Doporučená dávka (mg)**	**Objem injekce (ml)**	**Počet 45 mg/0,5 ml injekčních lahviček**
0,40 až < 0,62	36 mg	0,4	1 injekční lahvička
0,62 až < 0,95	45 mg	0,5	1 injekční lahvička
0,95 až < 1,25	63 mg	0,7	2 injekční lahvičky
≥ 1,25	90 mg	1,0	2 injekční lahvičky*

* Předplněná injekční stříkačka (PFS) může být použita jako alternativa k injekční lahvičce o objemu 45 mg/0,5 ml pro podání požadované dávky.

Pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg (dávkování na základě tělesné hmotnosti)

U pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je doporučená udržovací dávka 90 mg podávaná subkutánně.

Frekvence podávání u pediatrických pacientů (2 roky a starší)

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

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

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

Pacienti, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi při dávkování každých 12 týdnů, mohou zvýšit frekvenci dávkování na každých 8 týdnů (viz body 5.1 a 5.2). Pacienti, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi při dávkování každých 12 nebo 8 týdnů a kteří mají nízké minimální hladiny ustekinumabu (< 1,4 µg/ml stanoveno pomocí validované testovací metody ECLIA nebo ELISA nebo pomocí srovnatelného testu), mohou mít přínos ze zkrácení dávkovacího intervalu na každé 4 týdny, pokud je klinicky indikováno. Po úpravě dávkování na každé 4 týdny je nutno buď za 12, nebo za 16 týdnů opakovaně zjistit minimální hladinu. Pokud jsou minimální hladiny > 7,2 µg/ml a pacient dosáhl odpovědi a udržuje odpověď, může být dávkovací interval změněn na každých 8 týdnů.

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

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

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u u pediatrických pacientů mladších než 2 roky a s tělesnou hmotností méně než 10 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Infekce

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

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

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

Před zahájením léčby přípravkem WEZENLA musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. WEZENLA nesmí být podána pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku WEZENLA. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem WEZENLA nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek WEZENLA musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek WEZENLA nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

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

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

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

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

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

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

Kardiovaskulární příhody

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

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem WEZENLA. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyly provedeny žádné specifické studie. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba přípravkem WEZENLA vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, by se měli s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

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

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

Dlouhodobá léčba přípravkem WEZENLA nepotlačuje humorální imunitní reakce na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku WEZENLA nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

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

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všímat příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Přípravek WEZENLA má být vysazen, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně kožního onemocnění lupus erythematodes a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci, nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem WEZENLA.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných obdobích klinických studií u dospělých byly nazofaryngitida (vyskytující se u 6,9 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,4 % pacientů léčených placebem) a bolest hlavy (vyskytující se u 7,0 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,2 % pacientů léčených placebem). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl hlášen u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

V tabulce 4 je uveden přehled nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých, stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4. Přehled nežádoucích účinků

Třídya orgánového systému	**Frekvence: nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: celulitida, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, indurace, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobný. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období frekvence infekce 1,36/pacientorok u pacientů léčených

ustekinumabem a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoritických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Frekvence infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,85/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, celulitidu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient za 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient za 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 929 pacientoroků ve sledovaném období) oproti 0,46 ve skupině placebem léčených pacientů (2 pacienti za 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, hlášeny u 76 pacientů ze sledovaného období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u běžné populace (standardizovaná incidence = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s bazaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u běžné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

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

Pediatrická populace

Pediatričtí pacienti ve věku od 6 let s plakovou psoriázou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou. První studie byla provedena u 110 pacientů ve věku od 12 do 17 let léčených po dobu až 60 týdnů a druhá studie byla provedena u 44 pacientů ve věku 6 až 11 let léčených po dobu až 56 týdnů. Obecně platí, že nežádoucí účinky hlášené v těchto dvou

studiích s údaji o bezpečnosti získávanými po dobu až 1 roku byly podobné těm, které byly pozorovány u dospělých s plakovou psoriázou.

Pediatričtí pacienti ve věku 2 let a starší s Crohnovou chorobou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou v jedné studii fáze 1 a v jedné studii fáze 3. 34 pacientů ve studii fáze 1 bylo sledováno po dobu až 240 týdnů a 101 pacientů ve studii fáze 3 bylo sledováno po dobu až 68 týdnů Obecně byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s Crohnovou chorobou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu IL-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12Rβ1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12Rβ1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a diferenciaci CD4+ T buněk vůči fenotypu T helperu 1 (Th1), IL-23 indukuje dráhu T helperu 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

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

U pacientů s Crohnovou chorobou vedla léčba ustekinumabem během indukční fáze ke snížení zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu, a tato snížení se

během udržovací fáze zachovala. CRP byl hodnocen v průběhu prodloužení studie a obecně se snížení pozorovaná během udržovací fáze udržela do 252. týdne.

Imunizace

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Plaková psoriáza (dospělí)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 1 996 pacientů ve dvou randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu. V randomizované, zaslepené, aktivně kontrolované studii byl dodatečně porovnáván ustekinumab a etanercept u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří měli neadekvátní odpověď na léčbu, intoleranci nebo kontraindikaci na cyklosporin, MTX nebo PUVA.

Ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. Z těchto pacientů 53 % buď neodpovídalo na léčbu, netolerovalo ji, nebo u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každý 12. týden. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 dostali ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg) ve zkříženém uspořádání, který pak dostávali každý 12. týden. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu PASI 75 (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, tj. relativní zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každý 12. týden ustekinumab nebo placebo (tj. léčba byla vysazena). U pacientů, kteří byli při opětovné randomizaci v týdnu 40 zařazeni do placebové skupiny, bylo podávání ustekinumabu v původním dávkovacím režimu znovu zahájeno poté, když u nich došlo nejméně k 50 % ztrátě jejich zlepšení PASI skóre docíleného ve 40. týdnu. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

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

Ve studii psoriázy 3 (ACCEPT) bylo hodnoceno 903 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, u kterých byla neadekvátní odpověď na léčbu, byli intolerantní k jiné systémové léčbě, či u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ustekinumabu a etanerceptu. Během 12týdenní aktivně kontrolované části této studie byli pacienti randomizováni do skupiny s etanerceptem (50 mg dvakrát týdně) a dávkou 45 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4, nebo dávkou 90 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4.

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

Primárním cílovým parametrem v těchto studiích byl poměr pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli odpovědi PASI 75 ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 5 a 6).

Tabulka 5. Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) a Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2)

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

[a] $p < 0,001$ pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s placebem (PBO).
[b] PGA = Celkové hodnocení lékařem (Physician Global Assessment)

Tabulka 6. Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) v týdnu 12

	Psoriatické hodnocení 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	**Ustekinumab 2 dávky (týden 0 a týden 4)**	
		45 mg	**90 mg**
Počet randomizovaných pacientů	347	209	347
Odpověď PASI 50, n (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %)[a]
Odpověď PASI 75, n (%)	197 (57 %)	141 (67 %)[b]	256 (74 %)[a]
Odpověď PASI 90, n (%)	80 (23 %)	76 (36 %)[a]	155 (45 %)[a]
PGA vyhojení nebo minimální léze n (%)	170 (49 %)	136 (65 %)[a]	245 (71 %)[a]

	Psoriatické hodnocení 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	**Ustekinumab 2 dávky (týden 0 a týden 4)**	
		45 mg	**90 mg**
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75, n (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	96	58	103
Odpověď PASI 75 n (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

[a] p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.
[b] p = 0,012 pro ustekinumab 45 mg ve srovnání s etanerceptem.

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

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

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

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)

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

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). Pacienti v těchto studiích měli diagnózu PsA nejméně 6 měsíců. Do studie byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez známek revmatoidních uzlů (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), postižení distálních interfalangeálních kloubů (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Více než 70 % resp. 40 % pacientů v obou studiích mělo na počátku entezitidu, resp. daktylitidu. Pacienti byli randomizovaní k léčbě ustekinumabem v dávce 45 mg, 90 mg, podané subkutánně, nebo k léčbě placebem v týdnu 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů (q12w). Přibližně 50 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek MTX (≤ 25 mg/týden).

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

byla většina pacientů (58 %, n = 180) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF-α, přičemž u více než 70 % z nich byla kdykoliv během studie léčba anti- TNF-α přerušena z důvodu nedostatečné účinnosti nebo netolerance.

Známky a příznaky

Léčba ustekinumabem vede k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20 (dle American College of Rheumatology). Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 7 níže.

Tabulka 7. Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studii 2 (PSUMMIT II) ve 24. týdnu

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

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] p = NS
[d] Počet pacientů s ≥ 3 % BSA počáteční postižení kůže psoriázou

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

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

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

Ve studii PsA1 u pacientů s entezitidou a daktylitidou bylo na počátku významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy pozorováno ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Ve studii PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a skóre numerického zlepšení (statisticky nevýznamného) daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v dávce 90 mg ($p = NS$) ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

RTG odpověď

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

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při hodnocení pomocí dotazníku index funkční disability-DI (HAQ-DI). Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného ≥ 0,3 zlepšení v HAQ-DI skóre od výchozí hodnoty bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Ve skupině s ustekinumabem došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve 24. týdnu v porovnání s placebem, které se udrželo až do 52. a 100. týdne. Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení skóre funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F) ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu, které bylo udrženo až do 52. a 100. týdne. Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body FACIT-F), bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně až silně aktivní

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

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

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

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

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

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

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
70 bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů
* Selhání anti-TNF-α
** Selhání konvenční terapie
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

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

90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebem po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2).

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ustekinumabem (viz tabulka 9).

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

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

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

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

† Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvávali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab

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

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

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] nominálně významný ($p < 0,05$)

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

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

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

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

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

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

Kvalita života související se zdravím

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

Imunogenita

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

Pediatrická populace

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

Plaková psoriáza u pediatrických pacientů

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

Dospívající pacienti (12 až 17 let)

Účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 110 pediatrických pacientů ve věku 12 až 17 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii faze 3 (CADMUS). Pacienti byli randomizováni buď do skupiny léčené placebem (n = 37), nebo do skupiny léčené doporučenou dávkou ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 36), nebo do skupiny léčené polovinou doporučené dávky ustekinumabu (n = 37) podávaného subkutánní injekcí v nultém a 4. týdnu a následně každých 12 týdnů. Ve 12. týdnu přešli pacienti léčení placebem na léčbu ustekinumabem.

Do studie bylo možno zařadit pacienty s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 a postižením nejméně 10 % plochy tělesného povrchu, kteří byli kandidáty na systémovou terapii nebo fototerapii. Konvenční systémové terapii nebo fototerapii bylo předtím vystaveno přibližně 60 % pacientů. Přibližně 11 % pacientů bylo předtím vystaveno biologickým léčivům.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90, změnu z výchozích hodnot Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), změnu z výchozích hodnot celkového skóre PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) ve 12. týdnu. Ve 12. týdnu pacienti léčení ustekinumabem vykazovali v porovnání s placebem významně větší zlepšení psoriázy a se zdravím související kvality života (tabulka 10).

U všech pacientů byla účinnost sledována po dobu až 52 týdnů po prvním podání hodnoceného léčiva. Podíl pacientů se skóre PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1) a podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75, vykazoval při první návštěvě ve 4. týdnu rozdíl mezi skupinou léčenou ustekinumabem a placebem, který ve 12. týdnu dosáhl maxima. Zlepšení PGA, PASI, CDLQI a PedsQL přetrvávala do 52. týdne (tabulka 10).

Tabulka 10. Souhrn primárního a sekundárních cílových parametrů ve 12. a 52. týdnu

Studie pediatrické psoriázy (CADMUS) (věk 12 až 17)			
	12. týden		**52. týden**
	Placebo	**Doporučená dávka ustekinumabu**	**Doporučená dávka ustekinumabu**
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomizovaní pacienti	37	36	35
PGA			
PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %)[a]	20 (57,1 %)
PGA vyhojení (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %)[a]	13 (37,1 %)
PASI			
PASI 75 respondéři	4 (10,8 %)	29 (80,6 %)[a]	28 (80,0 %)
PASI 90 respondéři	2 (5,4 %)	22 (61,1 %)[a]	23 (65,7 %)
PASI 100 respondéři	1 (2,7 %)	14 (38,9 %)[a]	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI 0 nebo 1[b]	6 (16,2 %)	18 (50,0 %)[c]	20 (57,1 %)
PedsQL			
Změna z výchozích hodnot Průměr (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 k vyhodnocení vlivu kožního problému na se zdravím související kvalitu života u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 ukazuje na nulový vliv na kvalitu života dítěte.

[c] p = 0,002
[d] PedsQL: celkové skórePedsQL je obecné měřítko se zdravím související kvality života vyvinuté k použití u populace dětí a dospívajících. Pro skupinu léčenou placebem ve 12. týdnu, n = 36
[e] p = 0,028

V průběhu placebem kontrolovaného období do 12. týdne byla ohledně primárního cílového parametru účinnost jak ve skupině léčené doporučenou dávkou, tak ve skupině léčené poloviční doporučenou dávkou obecně srovnatelná (69,4 %, respektive 67,6 %), i když u kritérií pro vyšší úroveň účinnosti (např. PGA úplného vyhojení (0), PASI 90) existoval důkaz o závislosti odpovědi na dávce. Po 12. týdnu byla účinnost obecně vyšší a lépe udržitelná ve skupině léčené doporučenou dávkou v porovnání se skupinou léčenou polovinou doporučené dávky, kde byla ke konci 12týdenního dávkovacího intervalu častěji pozorována mírná ztráta účinnosti. Bezpečnostní profily doporučené dávky a poloviny doporučené dávky byly srovnatelné.

Děti (6 až 11 let)

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

Do studie bylo možno zařadit pacienty s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 a postižením nejméně 10 % plochy tělesného povrchu, kteří byli kandidáty na systémovou terapii nebo fototerapii. Konvenční systémové terapii nebo fototerapii byla předtím vystavena přibližně 43 % pacientů. Přibližně 5 % pacientů bylo předtím vystaveno biologickým léčivům.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90, změnu z výchozích hodnot Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) ve 12. týdnu. Ve 12. týdnu pacienti léčení ustekinumabem vykazovalyi klinicky významná zlepšení psoriázy a se zdravím související kvality života (tabulka 11).

U všech pacientů byla účinnost sledována po dobu až 52 týdnů po prvním podání hodnoceného léčiva. Ve 12. týdnu byl podíl pacientů se skóre PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1) 77,3 %. Účinnost (definována jako PGA 0 nebo 1) byla pozorována již při první návštěvě po zahájení studie ve 4. týdnu a podíl subjektů, které dosáhly skóre PGA 0 nebo 1, se do 16. týdne zvyšoval a poté zůstal do 52. týdne relativně stabilní. Zlepšení PGA, PASI a CDLQI přetrvávala do 52. týdne (tabulka 11).

Tabulka 11. Souhrn primárního a sekundárních cílových parametrů ve 12. a 52. týdnu

Studie pediatrické psoriázy (CADMUS Jr.) (věk 6 až 11)		
	12. týden	**52. týden**
	Doporučená dávka ustekinumabu	**Doporučená dávka ustekinumabu**
	n (%)	n (%)
Zařazení pacienti	44	41
PGA		
PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA vyhojení (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75 respondéři	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90 respondéři	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100 respondéři	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)

Studie pediatrické psoriázy (CADMUS Jr.) (věk 6 až 11)		
	12. týden	**52. týden**
	Doporučená dávka ustekinumabu	**Doporučená dávka ustekinumabu**
	n (%)	n (%)
CDLQI[a]		
Pacienti s CDLQI > 1 při zahájení	(n = 39)	(n = 36)
CDLQI 0 nebo 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

[a] CDLQI: CDLQI je dermatologický nástroj k vyhodnocení vlivu kožního problému na se zdravím související kvalitu života u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 ukazuje na nulový vliv na kvalitu života dítěte.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 101 pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg v multicentrické studie fáze 3 (UNITI-Jr) týkající se pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (definovanou jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby u pediatrických pacientů [Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI] >30) během 48 týdnů léčby (8 týdnů indukční a 40 týdnů udržovací léčby). Do studie byli zařazeni 2 pacienti ve věku mezi 2 roky a 5 lety a 18 pacientů ve věku mezi 6 a 11 lety; 29 pacientů mělo tělesnou hmotnost méně než 40 kg, včetně 11 pacientů s tělesnou hmotností méně než 30 kg. Pacienti zahrnutí do studie buď adekvátně neodpovídali na předchozí biologickou nebo konvenční léčbu Crohnovy choroby, nebo ji netolerovali. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 250 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2), následovanou randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 60 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku WEZENLA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce) podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti

Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definována jako skóre PCDAI ≤ 10). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, byl 46,5 % (47/101) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích ustekinumabu fáze 3 u dospělých.

Klinická odpověď byla pozorována již ve 3. týdnu. Podíl pacientů s klinickou odpovědí v 8. týdnu (definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o >12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30) byl 84,2 % (85/101).

Ze 101 pacientů, kteří dostali intravenózní indukční léčbu, 97 (96,0 %) vstoupilo do udržovacího období, z nichž 85 bylo respondéry na indukční léčbu.

Tabulka 12 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů hodnocení do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 12. Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg nebo 60 mg/m² ustekinumabu každých 8 týdnů n = 41	**90 mg nebo 60 mg/m² ustekinumabu každých 12 týdnů n = 44**	**Celkový počet pacientů n = 85**
Klinická remise*	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Klinická remise bez kortikosteroidů§	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Klinická remise u pacientů, kteří byli v 8. týdnu indukční léčby v klinické remisi*	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Klinická odpověď†	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Endoskopická odpověď£	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

* Klinická remise je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů.
§ Remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů a žádná léčba kortikosteroidy po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.
† Klinická odpověď je definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o ≥ 12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30.
£ Endoskopická odpověď je definována jako snížení skóre SES-CD o ≥ 50 % nebo skóre SES-CD o ≤ 2 u pacientů s výchozím skóre SES-CD ≥ 3.

Úprava frekvence dávkování

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

Pacienty na obou léčebných režimech (léčba každých 12 týdnů nebo 8 týdnů), kteří neodpovídali k 8. týdnu udržovací léčby nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří měli nízké hladiny ustekinumabu (minimální koncentrace ustekinumabu v rovnovážném stavu v 8. týdnu < 1,4 µg/ml), bylo možno zařadit do volitelné podstudie optimalizace expozice (*Exposure Optimisation Substudy*). Tato otevřená podstudie trvala minimálně 16 týdnů se subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu nebo 60 mg/m^2 (na základě BSA) podávaným každé 4 týdny. Do podstudie bylo zařazeno celkem 26 pacientů. Ze zúčastněných 11 (42,3 %) pacientů přešlo z 12týdenního na 4týdenní dávkování a 15 (57,7 %) pacientů přešlo z 8týdenního na 4týdenní dávkování. Po 16 týdnech, po změně frekvence dávkování, 95,0 % (19/20) vyhodnotitelných pacientů vykazovalo klinickou odpověď a 50,0 % (10/20) bylo v klinické remisi.

Bezpečnostní profily indukčního dávkovacího režimu a obou udržovacích dávkovacích režimů u pediatrické populace ve věku 2 let a starších jsou srovnatelné se stanoveným profilem u dospělých s Crohnovou chorobou (viz bod 4.8).

Sérové a fekální zánětlivé biomarkery

Průměrná hodnota (SD) změny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu z výchozích hodnot ve 44. týdnu udržovací léčby byla -6,65 mg/l (18,609), respektive -716,9 mg/kg (2 597,66).

Kvalita života související se zdravím

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou stanovena na 57,2 %.

Distribuce

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

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg. Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s psoriázou, s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou přibližně 3 týdny. Napříč všemi hodnoceními s psoriázou se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů. V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem 15,7 l. CL/F ustekinumabu nebyla ovlivněna pohlavím. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že u pacientů s pozitivním testem na přítomnost protilátek proti ustekinumabu byla tendence k vyšší clearance ustekinumabu.

Linearita dávek

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

Jednorázová dávka versus opakované dávky

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

U pacientů s Crohnovou chorobou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Rovnovážných koncentrací ustekinumabu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián rovnovážných minimálních koncentrací při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml. Rovnovážné minimální hladiny ustekinumabu dosahované při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s rovnovážnými minimálními

koncentracemi po podávání dávky 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

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

Úprava frekvence dávkování

U pacientů s Crohnovou chorobou měly na základě pozorovaných údajů a populačních farmakokinetických analýz randomizované subjekty, u kterých odpověď na léčbu odezněla, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých odpověď neodezněla. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti.

Zvláštní populace

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

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

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

V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné účinky tabáku nebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

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

Regulace cytochromů P450

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

Za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymatickou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n=18) byla provedena studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1. U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly při souběžném užívání s usektinumabem ve schváleném doporučeném dávkování

pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrát CYP1A2), warfarinu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), dextromethorfanu (substrát CYP2D6) ani midazolamu (substrát CYP3A) (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 6 až 17 let léčených doporučenou dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti byly obecně srovnatelné s těmi jako u dospělých s psoriázou léčených dávkou pro dospělé. Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 12 až 17 let (CADMUS) léčených polovinou doporučené dávky stanovené na základě tělesné hmotnosti byly obecně nižší než u dospělých.

Rovnovážné sérové koncentrace u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg byly srovnatelné s rovnovážnými sérovými koncentracemi u populace dospělých s Crohnovou chorobou.

U pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a u kterých byly nízké hladiny ustekinumabu, bylo dávkování upraveno na udržovací léčbu každé 4 týdny. Po zvýšení dávky se sérové koncentrace ustekinumabu zvýšily a byly v rozmezí koncentrací při schválené doporučené dávce u dospělých léčených každých 8 týdnů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity po opakovaném podání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (tj. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na opicích cynomolgus nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců ani defekty při narození nebo vývojová toxicita. Při použití analogové protilátky proti IL-12/23 u myší nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

WEZENLA 45 mg injekční roztok

3 roky

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

3 roky

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

3 roky

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

Po natažení do jednorázové injekční stříkačky byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C. Nevracejte zpět do chladničky.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku nebo předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo injekční lahvičky uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

WEZENLA 45 mg injekční roztok

0,5 ml roztoku ve 2ml injekční lahvičce ze skla třídy I uzavřené elastomerovou zátkou.

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml roztoku v 1ml předplněné injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly. Injekční stříkačka je vybavena automatickou krytkou jehly.

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v 1ml předplněné injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly. Injekční stříkačka je vybavena automatickou krytkou jehly.

Přípravek WEZENLA je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku nebo 1 předplněnou injekční stříkačku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

WEZENLA neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý zbytek roztoku v injekční lahvičce a injekční stříkačce. WEZENLA je dodávána jako sterilní roztok v jednorázové injekční lahvičce nebo jednorázové předplněné injekční stříkačce. Injekční stříkačka, jehla a injekční lahvička nesmí být nikdy použity opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

WEZENLA 45 mg injekční roztok

EU/1/24/1823/001

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/24/1823/002

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/24/1823/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

srpen 2026

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

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněném peru
WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněném peru

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

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1,0 ml.

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii ovariálních buněk křečíka čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) nebo 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polysorbátu 80 (E 433) v jedné dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok (ConfiPen)

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok (ConfiPen)

Roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý. Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 280 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

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

Psoriatická artritida (PsA)

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

Crohnova choroba

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

4.2 Dávkování a způsob podání

WEZENLA je určena k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, pro které je přípravek WEZENLA indikován, a který bude léčbu řídit a dohlížet na ni.

Dávkování

Plaková psoriáza

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

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

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg

U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je počáteční dávka 90 mg subkutánně, následovaná dávkou 90 mg za 4 týdny později a dále pak každých 12 týdnů. U těchto pacientů byla účinná také dávka 45 mg, ale dávka 90 mg vedla k vyšší účinnosti (viz bod 5.1, tabulka 2).

Psoriatická artritida (PsA)

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

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

Starší pacienti

Pro starší pacienty (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost WEZENLA u dětí mladších 6 let s psoriázou nebo u dětí mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebyly dosud stanoveny.
Předplněné pero nebylo studováno u pediatrické populace a jeho použití u pediatrických pacientů se nedoporučuje. Viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku v předplněné injekční stříkačce pro dávkování a způsob podání u pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších s psoriázou.

Crohnova choroba

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

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

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

Pacienti, u kterých dojde ke snížení odpovědi na léčbu při dávkování jednou za 12 týdnů, mohou mít prospěch ze zvýšené frekvence podávání každých 8 týdnů (viz body 5.1 a 5.2).

Pacienti mohou následně obdržet dávku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů v závislosti na klinickém zhodnocení (viz bod 5.1).

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

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

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

Starší osoby

U starších pacientů (≥ 65 let) není úprava dávkování nutná (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u pediatrických pacientů mladších než 2 roky nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Předplněné pero nebylo u pediatrické populace hodnoceno a k použití u pediatrických pacientů se nedoporučuje. Ohledně dávkování a způsobu podání u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších s Crohnovou chorobou viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a předplněné injekční stříkačky.

<u>Způsob podání</u>

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Infekce

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

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

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

Před zahájením léčby přípravkem WEZENLA musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. WEZENLA nesmí být podána pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku WEZENLA. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem WEZENLA nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek WEZENLA musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek WEZENLA nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

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

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení, do kterých by byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu malignita objevila. Proto, pokud se u těchto pacientů uvažuje o použití ustekinumabu, je nezbytná zvýšená opatrnost.

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

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

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

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

Kardiovaskulární příhody

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

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem WEZENLA. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyly provedeny žádné specifické studie. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba přípravkem WEZENLA vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

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

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

Dlouhodobá léčba přípravkem WEZENLA nepotlačuje humorální imunitní reakce na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby, nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku WEZENLA nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

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

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všímat příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Přípravek WEZENLA má být vysazen, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně kožního onemocnění lupus erythematodes a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci, nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pomocná látka se známým účinkem
WEZENLA obsahuje 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) nebo 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem WEZENLA.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných obdobích klinických studií u dospělých byly nazofaryngitida (vyskytující se u 6,9 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,4 % pacientů léčených placebem) a bolest hlavy (vyskytující se u 7,0 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,2 % pacientů léčených placebem). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl hlášen u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

V tabulce 1 je uveden přehled nežádoucích účinků z klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých, stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánového systému	**Frekvence: nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes

Třídy orgánového systému	Frekvence: nežádoucí účinek
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, induraci, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobný. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období frekvence infekce 1,36/pacientorok u pacientů léčených ustekinumabem a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 277 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Frekvence infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,85/pacientorok, frekvence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, análního abscesu, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

Malignity

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

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představující 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů za sledované období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u běžné populace (standardizovaná míra incidence = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků

sledovaného období). Poměr pacientů s bazaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u běžné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka, která se specificky váže na protein p40, sdílenou podjednotku lidských cytokinů interleukinu IL-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že brání proteinu p40 v navázání na receptorový protein IL-12Rβ1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12Rβ1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a diferenciaci CD4+ T buněk vůči fenotypu T helperu 1 (Th1), IL-23 indukuje dráhu T helperu 17 (Th17). Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

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

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

Imunizace

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Plaková psoriáza (dospělí)

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

Ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. Z těchto pacientů 53 % buď neodpovídalo na léčbu, netolerovalo ji, nebo u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každý 12. týden. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4, a ve zkříženém uspořádání dostali v týdnu 12 a 16 ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg), který pak dostávali každý 12. týden. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu PASI 75 (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, tj. relativní zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každý 12. týden ustekinumab nebo placebo (tj. léčba byla vysazena). U pacientů, kteří byli při opětovné randomizaci v týdnu 40 zařazeni do placebové skupiny, bylo podávání ustekinumabu v původním dávkovacím režimu znovu zahájeno poté, když u nich došlo nejméně k 50% ztrátě jejich zlepšení skóre PASI docíleného ve 40. týdnu. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

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

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

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

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

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

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

[a] $p < 0{,}001$ pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s placebem (PBO).
[b] PGA = Celkové hodnocení lékařem (Physician Global Assessment)

Tabulka 3. Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) v týdnu 12

	Studie psoriázy 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	**Ustekinumab 2 dávky (týden 0 a týden 4)**	
		45 mg	**90 mg**
Počet randomizovaných pacientů	347	209	347
Odpověď PASI 50, n (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %)[a]
Odpověď PASI 75, n (%)	197 (57 %)	141 (67 %)[b]	256 (74 %)[a]
Odpověď PASI 90, n (%)	80 (23 %)	76 (36 %)[a]	155 (45 %)[a]
PGA vyhojení nebo minimální léze n (%)	170 (49 %)	136 (65 %)[a]	245 (71 %)[a]

	Studie psoriázy 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	Ustekinumab 2 dávky (týden 0 a týden 4)	
		45 mg	90 mg
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75, n (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	96	58	103
Odpověď PASI 75 n (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

[a] p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.
[b] p = 0,012 pro ustekinumab 45 mg ve srovnání s etanerceptem.

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

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

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

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)

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

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé léčbě (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). Pacienti v těchto studiích měli diagnózu PsA nejméně 6 měsíců. Do studie byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez známek revmatoidních uzlů (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), postižení distálních interfalangeálních kloubů (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Více než 70 % resp. 40 % pacientů v obou studiích mělo na počátku entezitidu, resp. daktylitidu. Pacienti byli randomizovaní k léčbě ustekinumabem subkutánně v dávce 45 mg, 90 mg, nebo k léčbě placebem v týdnu 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů (q12w). Přibližně 50 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek MTX (≤ 25 mg/týden).

Ve studii PsA 1 (PSUMMIT I) a studii PsA 2 (PSUMMIT II) bylo 80 %, resp. 86 % pacientů dříve léčeno DMARD. Ve studii PsA 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF-α. Ve studii PsA 2 byla většina pacientů (58 %, n = 180) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF-α, přičemž u více než 70 % z nich byla léčba anti-TNF-α kdykoliv přerušena z důvodu nedostatečné účinnosti nebo intolerance.

Známky a příznaky

Léčba ustekinumabem vedla k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20 (dle American College of Rheumatology). Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4 níže.

Tabulka 4. Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studii psoriatické artritidy2 (PSUMMIT II) ve 24. týdnu

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

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$

[c] p = NS
[d] Počet pacientů s ≥ 3 % BSA počáteční postižení kůže psoriázou

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

Procento pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu odpovědi PsA dle modifikovaných kritérií odpovědi (PsARC), bylo u skupin s ustekinumabem také významně vyšší v porovnání s placebem. Odpovědi PsARC byly udrženy až do 52. a 100. týdne. U vyššího podílu pacientů s dominující primární symptomatologií spondylitida s periferní artritidou a léčených ustekinumabem, došlo ve 24. týdnu ke zlepšení skóre Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) o 50 % a 70 % v porovnání s placebem.

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

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

RTG odpověď

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

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při hodnocení pomocí dotazníku Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI). Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení ≥ 0,3 ve skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Ve skupině s ustekinumabem došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve 24. týdnu v porovnání s placebem, které se udrželo až do 52. a 100. týdne. Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení skóre Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body ve FACIT-F), byl také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

Crohnova choroba

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

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny souběžné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jedním intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku WEZENLA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

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

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

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (viz tabulka 5). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 5. Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI-2

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
70bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů
* Selhání anti-TNF-α
** Selhání konvenční terapie
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

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

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

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

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem
† Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvávali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab
‡ Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF-α
§ Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF-α refrakterní/intolerantní
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování tak, aby dostávali ustekinumab každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako skóre CDAI ≥ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o ≥ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů se za 16 týdnů po úpravě dávkování dosáhlo klinické remise ve 41,4 % případů.

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

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 pacientů následně došlo ke ztrátě odpovědi a

dostávali každých 8 týdnů dávku 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů bylo za 16 týdnů po obdržení první subkutánní dávky ustekinumabu dosaženo klinické odpovědi u 70,6 % pacientů, a 39,2 % pacientů dosáhlo klinické remise.

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

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

Endoskopie

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

Odpověď pacientů s píštělemi

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

Kvalita života související se zdravím

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

Imunogenita

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou stanovena na 57,2 %.

Distribuce

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

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg. Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s psoriázou, s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou přibližně 3 týdny, s rozmezím od 15 do 32 dnů ve všech klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy. V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem 15,7 l. CL/F ustekinumabu nebyla ovlivněna pohlavím. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že u pacientů s pozitivním testem na přítomnost protilátek proti ustekinumabu byla tendence k vyšší clearance ustekinumabu.

Linearita dávek

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

Jednorázová dávka versus opakované dávky

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

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

s minimálními koncentracemi v rovnovážném stavu po podávání dávky 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

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

Úprava frekvence dávkování

U pacientů s Crohnovou chorobou měly na základě pozorovaných údajů a populačních farmakokinetických analýz randomizované subjekty, u kterých odpověď na léčbu odezněla, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých odpověď neodezněla. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti.

Zvláštní populace

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

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

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

V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné účinky tabáku nebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

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

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

Regulace enzymů cytochromu P450

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a

udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n = 18). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu (substrátu CYP2D6), nebo midazolamu (substrátu CYP3A), při jejich souběžném užívání s ustekinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity po opakovaném podání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (tj. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených u makaků nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců ani novorozenecké defekty í nebo vývojová toxicita. Při použití analogové protilátky proti IL-12/23 u myší nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněném peru

3 roky

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněném peru

3 roky

Jednotlivá předplněná pera mohou být uchovávána při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dnů v původním obalu, aby byla chráněna před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněné pero poprvé vyjmuto z chladničky, a datum likvidace. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabičce. Jakmile bylo předplněné pero uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Předplněné pero zlikvidujte, pokud se nepoužije do 30 dnů při uchovávání při pokojové teplotě, nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera uchovávána při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněném peru

0,5 ml roztoku v 1 ml předplněné injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli, sestavené v peru.

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněném peru

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

WEZENLA neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý zbytek roztoku v předplněném peru. Přípravek WEZENLA je dodáván jako sterilní jednorázové předplněné pero. Předplněné pero nesmí být nikdy použito opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

WEZENLA 45 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/24/1823/005

WEZENLA 90 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/24/1823/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

srpen 2026

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