

**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 IgG1 $\kappa$  monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii ovariálních buněk křečička čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### 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- $\alpha$ ) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF- $\alpha$ ), případně jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

### 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*

Léčbu přípravkem WEZENLA je nutno zahájit jednorázovou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok musí být složen z počtu injekčních lahviček přípravku WEZENLA 130 mg dle popisu v tabulce 1 (ohledně přípravy viz bod 6.6).

**Tabulka 1. Zahajovací intravenózní dávkování přípravku WEZENLA**

<b>Tělesná hmotnost pacienta v době podání</b>	<b>Doporučená dávka<sup>a</sup></b>	<b>Počet 130mg injekčních lahviček přípravku WEZENLA</b>
< 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

<sup>a</sup> 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.

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

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

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u dětí mladších 18 let 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 peregistrační 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 reaktive 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 peregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a nekožní malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčeni jinými biologickými přípravky.

Nebyla provedena žádná hodnocení, do kterých by byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu malignita objevila. Proto, pokud se uvažuje o použití přípravku WEZENLA, 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 nemelanomového kožního nádoru (viz bod 4.8).

### Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

#### *Systémové reakce*

Po uvedení na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, v některých případech 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).

#### *Reakce související s infuzí*

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

#### *Respirační reakce*

Během peregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena

a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit odpovídající léčba (viz bod 4.8).

### Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v peregistrační 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 šesti 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 ustekinumabem nepotlačuje humorální imunitní reakce na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (viz bod 5.1).

### Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku 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 erythrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si mají lékaři pozorně všimnout příznaků erythrodermické 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 (≥ 65 let)*

Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly v klinických studiích ve schválených indikacích v účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku 65 let a starších, 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.

### Obsah sodíku

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).

## **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 šesti 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.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí. V populační farmakokinetické analýze 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 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- $\alpha$  látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům (např. léčiva proti TNF $\alpha$  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* 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

Adekvátní údaje o podávání ustekinumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). 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 6 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 (> 5 %) v kontrolovaných obdobích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých v klinických studiích s ustekinumabem byly nazofaryngitida a bolest hlavy. Většina z nich byla považována za mírné a nevyžadovala nutnost přerušit léčbu v klinické studii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl zaznamenán u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 studiích fáze 2 a fáze 3 u 6 709 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 825 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici ustekinumabu v kontrolovaných a

nekontrolovaných obdobích klinických studií po dobu nejméně 6 měsíců nebo 1 roku (4 577 a 3 253 pacientů, v uvedeném pořadí s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou) a expozicí nejméně 4 nebo 5 let (1 482 a 838 pacientů s psoriázou, v uvedeném pořadí).

V tabulce 2 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 četností s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2. Přehled nežádoucích účinků**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Četnost: nežádoucí účinek</b>
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 pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, indurace, otok a svědění), astenie

\* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Infekce*

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



V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 11 581 pacientoroků expozice u 6 709 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 roku; 1,1 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 1,0 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Četnost infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,91/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (199 závažných infekcí na 11 581 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 11 561 pacientoroků expozice u 6 709 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 roku; 1,1 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 1,0 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 62 pacientů ze sledovaného období 11 561 pacientoroků (incidence 0,54 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 = 0,93 [95% interval spolehlivosti: 0,71; 1,20], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, kolorektální karcinom, melanom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,49 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (56 pacientů na 11 545 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 s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou nebyly po jedné intravenózní dávce hlášeny žádné anafylaktické příhody ani jiné závažné reakce související s infuzí. V těchto studiích hlásilo nežádoucí příhody, které se vyskytly během infuze nebo do jedné hodiny po infuzi, 2,2 % ze 785 pacientů léčených placebem a 1,9 % ze 790 pacientů léčených doporučenou dávkou ustekinumabu. V preregistračním období 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.

## 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 <http://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 $\kappa$  monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12R $\beta$ 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R $\beta$ 1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a diferenciaci CD4<sup>+</sup> 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 mlticentrických studiích u dospělých pacientů se středně až silně aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI]  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ). 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  $\geq 100$  bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jedním intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF $\alpha$  nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF- $\alpha$  léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  terapii netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž nebyli dosud léčeni anti-TNF- $\alpha$  (68,6 %) nebo dříve anti-TNF- $\alpha$  terapii dostali, ale ta u nich neselehala (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 3). 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 doporučeno intravenózní indukční dávkou.

**Tabulka 3. 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 %) <sup>a</sup>	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) <sup>a</sup>
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) <sup>b</sup>	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) <sup>a</sup>
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) <sup>a</sup>	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) <sup>a</sup>
70bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) <sup>b</sup>	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) <sup>a</sup>
70bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) <sup>b</sup>	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) <sup>a</sup>

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- $\alpha$

\*\* Selhání na konvenční terapii

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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).

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 4).

**Tabulka 4. Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávkou)**

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

<sup>†</sup> Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab

<sup>‡</sup> Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF- $\alpha$

<sup>§</sup> Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF- $\alpha$  refrakterní/intolerantní

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> 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  $\geq$  220 bodů a zvýšení o  $\geq$  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, 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  $\geq 50$  % 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 vykazali v porovnání s placebem pacienti léčení ustekinumabem statisticky významně vyšší a klinicky významné zlepšení celkového skóre IBDQ a dotazníku SF-36 Mental Component Summary Score v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a dotazníku SF-36 Physical Component Summary Score ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem. Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

### Imunogenita

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

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po doporučené intravenózní indukční dávce byl medián maximálních sérových koncentrací ustekinumabu, zjištěný za 1 hodinu po infuzi, 126,1  $\mu\text{g/ml}$  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 nebo pediatrických 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  $\pm 20\%$  typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariát úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispoziční ustekinumabem významný vliv.

## Regulace enzymů cytochromu P450

Ve studiích *in vitro* byly hodnoceny účinky IL-12 nebo IL-23 na regulaci cytochromů P450 na lidských hepatocytech, což ukázalo, že IL-12a/nebo IL-23 v koncentracích v séru 10 ng/ml nemění aktivitu lidských enzymů cytochromu P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; 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 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 myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dinatrium-edetátu  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Methionin  
Polysorbát 80  
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 24 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C. Nevracejte zpět do chladničky.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, 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 v krabici, 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 zbarvení. 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. Na základě tělesné hmotnosti pacienta vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku WEZENLA, který bude potřeba (viz bod 4.2, tabulka 1). Jedna 26 ml injekční lahvička přípravku WEZENLA obsahuje 130 mg ustekinumabu. Používejte pouze úplné injekční lahvičky přípravku WEZENLA.
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. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud pozorujete viditelně neprůsvitné částice, změnu barvy nebo cizí částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
7. 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 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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 IgG1 $\kappa$  monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii ovariálních buněk křečička čínského.

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 6,0.

## 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 onemocnění 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- $\alpha$ ) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tyto pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF- $\alpha$ ), případně jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

### 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 4).

##### *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 (≥ 65 let)*

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

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

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

#### *Pediatriká 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 pediatriké 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 pediatriké populace s psoriázou**

<b>Tělesná hmotnost v době dávkování</b>	<b>Doporučená dávka</b>
< 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 pediatriké pacienty, kteří potřebují dostat menší než plnou 45mg dávku, je k dispozici 45mg injekční lahvička.

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

<b>Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem injekce (ml)</b>
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26

Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)	Dávka (mg)	Objem injekce (ml)
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 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 (≥ 65 let)*

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

*Porucha funkce ledvin a jater*

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

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu při léčbě Crohnovy choroby u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. 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 podání přípravku jsou uvedeny v příbalové informaci.

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Sledovatelnost

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

Infekce

Ustekinumab může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. V klinických studiích a v peregistrační 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 reaktive 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 peregistrační 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 nemelanomového kožního nádoru (viz bod 4.8).

### Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

#### *Systémové reakce*

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, v některých případech 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).

#### *Respirační reakce*

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

### Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v peregistrační 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 šesti 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 všimnout 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 erythematoses a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci, nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly v klinických studiích ve schválených indikacích v účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku 65 let a starších, 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.

## **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 šesti 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.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí. V populační farmakokinetické analýze 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 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- $\alpha$  látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům (např. léčiva proti TNF $\alpha$  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* 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 nebyla hodnocena 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

Adekvátní údaje o podávání ustekinumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). 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 6 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 (> 5 %) v kontrolovaných obdobích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých v klinických studiích s ustekinumabem byly nazofaryngitida a bolest hlavy. Většina z nich byla považována za mírné a nevyžadovala nutnost přerušit léčbu v klinické studii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl zaznamenán u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 studiích fáze 2 a fáze 3 u 6 709 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 825 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici přípravku WEZENLA v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií po dobu nejméně 6 měsíců nebo 1 roku (4 577 a 3 253 pacientů, v uvedeném pořadí s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou) a expozicí nejméně 4 nebo 5 let (1 482 a 838 pacientů s psoriázou, v uvedeném pořadí).

V tabulce 3 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 četností s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3. Přehled nežádoucích účinků**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Četnost: nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, 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 pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, indurace, otok a svědění), astenie

\* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Infekce*

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

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 11 581 pacientoroků expozice u 6 709 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 roku; 1,1 roku ve studiích psoritických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 1,0 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Četnost infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,91/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (199 závažných infekcí na 11 581 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 11 561 pacientoroků expozice u 6 709 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 roku; 1,1 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 1,0 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, hlášeny u 62 pacientů ze sledovaného období 11 561 pacientoroků (incidence 0,54 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 = 0,93 [95% interval spolehlivosti: 0,71; 1,20], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, kolorektální karcinom, melanom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,49 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (56 pacientů na 11 545 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).

## Pediarická populace

### *Pediatricí 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.

## 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 <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 $\kappa$  monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu IL-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12R $\beta$ 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R $\beta$ 1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) 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 nesyrovou léčbou psoriázy. Procenta dospělých pacientů, u kterých se rozvinuly ochranné hladiny pneumokokových a tetanových protilátek, a protilátkové titry byly podobné u pacientů léčených ustekinumabem i u kontrolních pacientů.

#### Klinická účinnost 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 týdně 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)  $\geq 20$ , 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 4 a 5).

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

	Týden 12 2 dávky (týden 0 a týden 4)			Týden 28 3 dávky (týden 0, týden 4 a týden 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Studie psoriázy 1</b>					
Počet randomizovaných pacientů	255	255	256	250	243
Odpověď PASI 50, n (%)	26 (10 %)	213 (84 %) <sup>a</sup>	220 (86 %) <sup>a</sup>	228 (91 %)	234 (96 %)
Odpověď PASI 75, n (%)	8 (3 %)	171 (67 %) <sup>a</sup>	170 (66 %) <sup>a</sup>	178 (71 %)	191 (79 %)
Odpověď PASI 90, n (%)	5 (2 %)	106 (42 %) <sup>a</sup>	94 (37 %) <sup>a</sup>	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA <sup>b</sup> vyhojení nebo minimální léze n (%)	10 (4 %)	151 (59 %) <sup>a</sup>	156 (61 %) <sup>a</sup>	146 (58 %)	160 (66 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností $\leq 100$ 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 %)

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

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

<sup>b</sup> PGA = Celkové hodnocení lékařem (Physician Global Assessment)

**Tabulka 5. Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy 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 %) <sup>a</sup>
Odpověď PASI 75, n (%)	197 (57 %)	141 (67 %) <sup>b</sup>	256 (74 %) <sup>a</sup>
Odpověď PASI 90, n (%)	80 (23 %)	76 (36 %) <sup>a</sup>	155 (45 %) <sup>a</sup>
PGA vyhojení nebo minimální léze n (%)	170 (49 %)	136 (65 %) <sup>a</sup>	245 (71 %) <sup>a</sup>
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 %)

<sup>a</sup> p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.

<sup>b</sup> 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 placebo v každé skupině léčené ustekinumabem významné zlepšení psoriázy nehtů (Nail Psoriasis Severity Index), souhrnných skóre fyzické a mentální složky SF-36 a ve svědění dle Visual Analogue Scale (VAS). Ve studii psoriázy 2 bylo také v každé skupině léčené ustekinumabem, ve srovnání s placebem, významné zlepšení Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ).

#### *Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)*

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

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s aktivní PsA ( $\geq 5$  oteklých kloubů a  $\geq 5$  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 enteazitidu, resp. daktylitidu. Pacienti byli randomizováni 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 ( $\leq 25$  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- $\alpha$ . Ve studii 2 byla většina pacientů (58 %, n = 180) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF- $\alpha$ , přičemž u více než 70 % z nich byla kdykoliv během studie léčba anti- TNF- $\alpha$  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 6 níže.

**Tabulka 6. 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
<b>Počet randomizovaných pacientů</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
Odpověď ACR 20, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %) <sup>a</sup>	101 (50 %) <sup>a</sup>	21 (20 %)	45 (44 %) <sup>a</sup>	46 (44 %) <sup>a</sup>
Odpověď ACR 50, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %) <sup>a</sup>	57 (28 %) <sup>a</sup>	7 (7 %)	18 (17 %) <sup>b</sup>	24 (23 %) <sup>a</sup>
Odpověď ACR 70, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %) <sup>a</sup>	29 (14 %) <sup>a</sup>	3 (3 %)	7 (7 %) <sup>c</sup>	9 (9 %) <sup>c</sup>
<i>Počet pacientů <math>\geq 3</math> % BSA<sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81

	Studie psoriatické artritidy 1			Studie psoriatické artritidy 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Odpověď PASI 75, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %) <sup>a</sup>	93 (62 %) <sup>a</sup>	4 (5 %)	41 (51 %) <sup>a</sup>	45 (56 %) <sup>a</sup>
Odpověď PASI 90, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %) <sup>a</sup>	65 (44 %) <sup>a</sup>	3 (4 %)	24 (30 %) <sup>a</sup>	36 (44 %) <sup>a</sup>
Kombinovaná odpověď PASI 75 a ACR 20, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %) <sup>a</sup>	62 (42 %) <sup>a</sup>	2 (3 %)	24 (30 %) <sup>a</sup>	31 (38 %) <sup>a</sup>
<b>Počet pacientů ≤ 100 kg</b>	154	153	154	74	74	73
Odpověď ACR 20, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Počet pacientů s ≥ 3 % BSA<sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
Odpověď PASI 75, n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
<b>Počet pacientů &gt; 100 kg</b>	52	52	50	30	29	31
Odpověď ACR 20, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
<i>Počet pacientů s ≥ 3 % BSA<sup>d</sup></i>	41	40	38	26	22	24
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> 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 progresu 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  $0,97 \pm 3,85$  ve skupině s placebem ve srovnání s  $0,40 \pm 2,11$  a  $0,39 \pm 2,40$  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 prokázáný 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  $\geq 0,3$  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.

### Pediatrická populace

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

### Plaková psoriáza u pediatrické populace

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

### Dospívající pacienti (12 až 17 let)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve fázi 3 multicentrické randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (CADMUS) u 110 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou. Pacienti byli randomizováni a dostávali buď placebo ( $n = 37$ ) nebo doporučenou dávku ustekinumabu (viz bod 4.2;  $n = 36$ ) nebo polovinu z doporučené dávky ustekinumabu ( $n = 37$ ) ve formě subkutánní injekce v týdně 0 a 4 s následnou dávkou každých 12 týdnů (q12w). Ve 12. týdnu byli pacienti převedeni z placeba na ustekinumab.

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli PGA čisté (0) nebo minimální (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90 změnu oproti výchozí hodnotě v Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), změnu oproti výchozí hodnotě v

celkovém měřítku skóre v PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) ve 12. týdnu. Subjekty léčené ustekinumabem dosáhly ve 12. týdnu signifikantní zlepšení psoriázy a kvality života související se zdravím ve srovnání s placebem (viz tabulka 7).

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

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

<b>Studie psoriázy u pediatrické populace (CADMUS) (věk 12 – 17)</b>			
	<b>Týden 12</b>		<b>Týden 52</b>
	<b>Placebo</b>	<b>Doporučená dávka ustekinumabu</b>	<b>Doporučená dávka ustekinumabu</b>
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomizovaní pacienti	37	36	35
<b>PGA</b>			
PGA čisté (0) nebo minimální (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) <sup>a</sup>	20 (57,1 %)
PGA čisté (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) <sup>a</sup>	13 (37,1 %)
<b>PASI</b>			
PASI 75	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) <sup>a</sup>	28 (80,0 %)
PASI 90	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) <sup>a</sup>	23 (65,7 %)
PASI 100	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) <sup>a</sup>	13 (37,1 %)
<b>CDLQI</b>			
CDLQI 0 nebo 1 <sup>b</sup>	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) <sup>c</sup>	20 (57,1 %)
<b>PedsQL</b>			
Změna oproti výchozí hodnotě Průměr (SD) <sup>d</sup>	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) <sup>e</sup>	7,26 (10,92)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> CDLQI: CDLQI je dermatologická pomůcka k posouzení vlivu kožních potíží na kvalitu života související se zdravím u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 znamená žádný účinek na kvalitu života dítěte.

<sup>c</sup> p = 0,002

<sup>d</sup> PedsQL: PedsQL je obecná metoda využívaná ke stanovení kvality života u dětí a dospívajících. Pro skupiny s placebem ve 12. týdnu n = 36.

<sup>e</sup> p = 0,028

V placebem kontrolovaném období během 12 týdnů byla účinnost u obou hodnocených skupin s doporučenou dávkou a poloviční doporučenou dávkou v primárním cílovém parametru (69,4, resp. 67,6 %) obecně srovnatelná, ačkoliv u vyšších kritérií účinnosti (např. PGA čisté (0), PASI 90) byl prokázán rozdíl v závislosti na dávce. Po 12. týdnu byla účinnost obecně vyšší a lépe udržitelná ve skupině s doporučenou dávkou oproti skupině s poloviční doporučenou dávkou, ve které byl častěji pozorován mírný pokles účinnosti ke konci každého 12týdenního dávkovacího intervalu. Bezpečnostní profil doporučených dávek a polovičních z doporučených dávek byl srovnatelný.

#### *Děti (ve věku 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 fáze 3 (CADMUS Jr.). Pacienti byli léčeni doporučenou dávkou ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 44) podanou subkutánně v nultém a 4. týdnu s následnými aplikacemi každých 12 týdnů.

Do studie byli zařazeni pacienti s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 a BSA alespoň 10 %, kteří byli kandidáty na systémovou léčbu nebo fototerapii. Přibližně 43 % pacientů byla předtím vystavena konvenční

systemové léčbě nebo fototerapii. Přibližně 5 % pacientů bylo předtím vystaveno biologickým léčivům.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre PGA čisté (0) nebo minimální (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90 a změnu výchozích hodnot Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) ve 12. týdnu. Ve 12. týdnu vykazovaly subjekty léčené ustekinumabem klinicky významná zlepšení psoriázy a se zdravím související kvality života (viz tabulka 8).

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

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

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

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

### *Crohnova choroba*

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně až silně aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI]  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ). 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  $\geq 100$  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- $\alpha$  nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF- $\alpha$  léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  terapie netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž nebyli dosud léčeni anti-TNF- $\alpha$  (68,6 %) nebo anti-TNF- $\alpha$  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 9). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

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

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

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- $\alpha$

\*\* Selhání konvenční terapie

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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 10).

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

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

<sup>†</sup> Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab

<sup>‡</sup> Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF- $\alpha$

<sup>§</sup> Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF- $\alpha$  refrakterní/intolerantní

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> 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)  $\geq$  220 bodů a zvýšení tohoto skóre o  $\geq$  100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování klinická 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, 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  $\geq 50\%$  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 Crohnovou chorobou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **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 týdně 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  $\pm 20\%$  typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariát úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabem významný vliv.

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

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

### 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-12 a/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).

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Polysorbát 80  
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 krabici. 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 krabici, 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 2024

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