

## **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

STELARA 45 mg injekční roztok

STELARA 90 mg injekční roztok

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

STELARA 45 mg injekční roztok

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

STELARA 90 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje ustekinumabum 90 mg v 1,0 ml.

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Ustekinumabum je zcela lidská IgG1 $\kappa$  monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

STELARA 45 mg injekční roztok

Injekční roztok

STELARA 90 mg injekční roztok

Injekční roztok

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

Roztok je čirý až lehce opalescentní, bezbarvý až světle žlutý.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

#### Plaková psoriáza

STELARA 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 nesnášejí nebo jsou u nich kontraindikovány (viz bod 5.1).

### Plaková psoriáza u pediatrické populace

STELARA je indikována k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospívajících pacientů ve věku od 12 let a starších, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo nesnášejí jiné systémové léčby nebo fototerapii (viz bod 5.1).

### Psoriatická artritida (PsA)

STELARA, 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 STELARA 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**

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

### Dávkování

#### Plaková psoriáza

Doporučené dávkování přípravku STELARA 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 neobjeví 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 s tělesnou hmotností > 100 kg byla dávka 45 mg také účinná, ale s dávkou 90 mg byla u těchto pacientů vyšší účinnost (viz bod 5.1, Tabulka 4).

#### Psoriatická artritida (PsA)

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

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

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

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

#### *Zhoršená funkce ledvin a jater*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku STELARA u dětí s psoriázou do 12 let věku nebo u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let nebyla stanovena.

#### Plaková psoriáza u pediatrické populace (12 let a starší)

Doporučená dávka přípravku STELARA je založena na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno níže

(Tabulka 1 a 2). STELARA se má podávat v týdnu 0 a 4 a pak dále každý 12. týden.

*Tabulka 1 Doporučená dávka přípravku STELARA u pediatrické populace s psoriázou*

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

<sup>a</sup> Pro výpočet objemu injekce (ml) u pacientů < 60 kg, použijte následující vzorec: *tělesná hmotnost* (kg) x 0,0083 (ml/kg) nebo viz Tabulka 2. Vypočítaný objem se má zaokrouhlit na nejbližší hodnotu 0,01 ml a podáván 1 ml injekční stříkačkou opatřenou stupnicí. 45 mg injekční lahvička je dostupná pro pediatrické pacienty, kteří potřebují dostat menší dávku než 45 mg.

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

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

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

#### Crohnova choroba

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

K prvnímu subkutánnímu podání 90 mg přípravku STELARA 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 bod 5.1).

Pacienti mohou následně obdržet dávku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů v souvislosti s klinickým zhodnocením (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos po 16 týdnech od zahájení léčby, nebo po 16 týdnech po zvýšení frekvence podávání na osmítýdenní frekvenci, je třeba zvážit ukončení léčby.

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

Pokud se léčba přeruší, je obnovení léčby subkutánním podáváním každých 8 týdnů bezpečné a účinné.

#### *Starší osoby (≥ 65 let)*

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

#### *Zhoršená funkce ledvin a jater*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku STELARA při léčbě Crohnovy choroby u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

#### Způsob podání

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

Po náležitém zacvičení subkutánní aplikace, a pokud to lékař uzná za vhodné, si mohou přípravek STELARA aplikovat sami pacienti nebo jejich pečovatelé. U těchto pacientů by měl lékař zajistit náležitou kontrolu. Pacienti nebo jejich pečovatelé by měli být poučeni, aby si injikovali předepsané množství přípravku STELARA podle návodu uvedeného v příbalové informaci. Podrobné návody pro aplikaci jsou uvedeny v příbalové informaci.

Další pokyny pro přípravu a zvláštní opatření pro zacházení viz bod 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**

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

### Infekce

Ustekinumab může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. V klinických hodnoceních byly u pacientů léčených přípravkem STELARA pozorovány závažné bakteriální, plísňové a virové infekce (viz bod 4.8).

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

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

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

### Malignity

Imunosupresiva jako ustekinumab mají potenciál zvyšovat riziko malignit. U některých pacientů, kteří dostávali v klinických hodnoceních přípravek STELARA, se vyvinuly kožní a nekožní malignity (viz bod 4.8).

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 přípravku STELARA malignita objevila. Proto, pokud se uvažuje o použití přípravku STELARA, 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 reakce hypersenzitivity, 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 STELARA okamžitě přerušena (viz bod 4.8).

#### *Respirační reakce*

Během poregistračního užívání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity a eozinofilní 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 užívání 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).

#### *Citlivost na latex*

Kryt jehly na předplněné injekční stříkačce přípravku STELARA je vyroben ze suché přírodní pryže (derivát latexu), která může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

### Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem STELARA. U pacientů, kteří nedávno dostali živé

virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyla provedena zvláštní hodnocení. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván přípravek STELARA. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami by měla být léčba přípravkem STELARA vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a neměla by 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.

Pacienti užívající přípravek STELARA mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

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

#### Imunoterapie

Přípravek STELARA nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstoupili alergickou imunoterapii. Není známo, zda může STELARA ovlivnit alergickou imunoterapii.

#### Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erythrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou by si měli lékaři pozorně všimnout příznaků erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem STELARA by měla být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Živé vakcíny by neměly být podávány souběžně s přípravkem STELARA (viz bod 4.4).

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí. V populační farmakokinetické analýze hodnocení fáze III 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 nebo Crohnovou chorobou nebyla ovlivněna farmakokinetika ustekinumabu současným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu, perorálních kortikosteroidů nebo předchozí expozicí anti-TNF- $\alpha$  látkám.

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku by během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby měly 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 vyvarovat se podávání přípravku STELARA v těhotenství.

##### Kojení

Není známo, zda je ustekinumab vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly, že je ustekinumab v malém množství vylučován do 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 STELARA a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojít, nebo vysadit léčbu přípravkem STELARA, uděláno 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**

STELARA nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 5%) v kontrolovaných obdobích psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby u dospělých v klinických hodnoceních s ustekinumabem byly nasofaryngitida 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 přípravku STELARA, byly závažné reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou podobný. V průběhu 2 let léčby pacientů s Crohnovou chorobou nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní obavy.

##### Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 12 hodnoceních fáze 2 a fáze 3 u 5 884 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou a 1 749 s Crohnovou chorobou). To zahrnuje expozici přípravku STELARA v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií po dobu nejméně 6 měsíců nebo 1 roku (4 105 pacientů s psoriázou nebo psoriatickou artritidou a 2 846 pacientů s Crohnovou chorobou) a expozicí nejméně 4 nebo 5 let (1 482, respektive 838 pacientů s psoriázou).

V Tabulce 3 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických hodnocení u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Seznam nežádoucích účinků

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Četnost: nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida Méně časté: celulitida, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: reakce hypersenzitivity (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
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů
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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Infekce

V placebem kontrolovaných hodnoceních u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou byly poměry infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobné. V placebem kontrolovaném období klinických hodnocení byla u pacientů s psoriázou, u pacientů s psoriatickou artritidou a pacientů s Crohnovou chorobou ve sledovaném období četnost infekce 1,38/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,35/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/ pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (27 závažných infekcí na 829 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (11 závažných infekcí na 385 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).



V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických hodnocení s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou na 10 953 pacientoroků působení u 5 884 pacientů byl medián sledovaného období 0,99 roku; 3,2 roku ve studiích s psoriázou, 1,0 roku u psoriatické artritidy a 0,6 roku u Crohnovy choroby. Četnost infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,91/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/ pacientorok ve sledovaném období (178 závažných infekcí na 10 953 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly anální absces, celulitidu, pneumonii, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

#### Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických hodnocení s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,12 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient za 829 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,26 (1 pacient za 385 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,48 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 829 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,52 placebem léčených pacientů (2 pacienti za 385 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických hodnocení s psoriázou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou na 10 935 pacientoroků působení u 5 884 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 roku; 3,2 roku ve studiích s psoriázou, 1,0 roku u psoriatické artritidy a 0,6 roku u Crohnovy choroby. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, hlášeny u 58 pacientů ze sledovaného období 10 935 pacientoroků (incidence 0,53 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná incidence = 0,87 [95% interval spolehlivosti: 0,66; 1,14], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,49 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (53 pacientů na 10 919 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (4:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

#### Hypersenzitivní reakce

Během kontrolovaného období v klinických hodnoceních psoriázy a psoriatické artritidy s ustekinumabem STELARA byly vyrážka a kopřivka pozorovány u < 2% pacientů (viz bod 4.4).

#### *Pediatriká populace*

Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších s plakovou psoriázou  
Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena ve studii fáze 3 u 110 pacientů ve věku od 12 do 17 let po dobu 60 týdnů. Hlášené nežádoucí účinky v této studii 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 na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).*

## 4.9 Předávkování

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### 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) buněk a diferenciaci a aktivaci CD4<sup>+</sup> T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotyp, IL-23 indukuje T helper 17 (Th17) cestou. 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 během indukční fáze léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu, a tato snížení se během udržovací fáze zachovala.

#### Imunizace

Během dlouhodobé rozšířené studie psoriázy 2 (PHOENIX 2) dospělí pacienti, kteří byli léčeni minimálně 3,5 roku přípravkem STELARA, 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 přípravkem STELARA i u kontrolních pacientů.

#### Klinická účinnost

##### Plaková psoriáza (dospělí)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 1 996 pacientů ve dvou randomizovaných dvojitě slepých placebem kontrolovaných klinických hodnoceních 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.

V Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. 53% těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, nesnášelo ji nebo u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále

dostávali stejnou dávku každý 12. týden. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 dostali ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg) ve zkříženém uspořádání, který pak dostávali každý 12. týden. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu 75 PASI (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 k 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.

V Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2) bylo hodnoceno 1 230 pacientů. 61% těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, nesnášelo 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.

V Psoriatickém hodnocení 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 45 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4, nebo 90 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4.

V Psoriatickém hodnocení 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 (Psoriatické hodnocení 1) a jedna čtvrtina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejný výskyt obtíží byl také pozorován v Psoriatickém hodnocení 3.

Primárním cílovým parametrem v obou hodnoceních 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 v Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) a Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2)

	Týden 12 2 dávky (Týden 0 a Týden 4)			Týden 28 3 dávky (Týden 0, Týden 4 a Týden 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Psoriatické hodnocení 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 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 hmotností $> 100$ kg	89	87	92	86	90
Odpověď PASI 75 N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

<b>Psoriatické hodnocení 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 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 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 v Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) v Týdnu 12

	<b>Psoriatické hodnocení 3</b>		
	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 hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Počet pacientů s 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.

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

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

V Psoriatickém hodnocení 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 v Psoriatickém hodnocení 2 v týdnech 2 a 12 a udrželo se do týdne 24. V Psoriatickém hodnocení 1 bylo oproti placebu v každé skupině léčené ustekinumabem významné zlepšení psoriázy nehtů (Nail Psoriasis Severity Index), souhrnných skóre fyzické a mentální složky SF-36 a ve svědění dle Visual Analogue Scale (VAS). V Psoriatickém hodnocení 2 bylo také v každé skupině léčené ustekinumabem, ve srovnání s placebem, významné zlepšení Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ).

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

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

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

V hodnocení PsA 1 (PSUMMIT I) a hodnocení PsA 2 (PSUMMIT II), bylo 80% resp. 86% pacientů, respektive, dříve léčených DMARD. V hodnocení 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF- $\alpha$ . V hodnocení 2, byla většina pacientů (58%, n = 180) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF- $\alpha$ , přičemž u více než 70% z nich byla v jakémkoli čase trvání hodnocení léčba anti-TNF- $\alpha$  pozastavena na základě nedostatečné účinnosti nebo nesnášenlivosti.

#### Známky a příznaky

Léčba ustekinumabem vede k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpovědi odpovídající American College of Rheumatology (ACR) 20. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6 níže.

Tabulka 6 Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studii 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

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 poškození kůže psoriázou

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

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 (ACR-20 odpověď v týdnu 24 u 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.

V hodnocení 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. V hodnocení PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a skóre numerického zlepšení (statisticky nevýznamného) daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem 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 hodnoceních 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

$\pm$  SD skóre byl  $0,97 \pm 3,85$  ve skupině s placebem ve srovnání s  $0,40 \pm 2,11$  a  $0,39 \pm 2,40$  u ustekinumabu 45 mg ( $p < 0,05$ ) resp. 90 mg ( $p < 0,001$ ) skupiny). Tento efekt byl tažen hodnocením PsA 1. Účinek byl považován za prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. (integrovaná analýza) a 100. týdne (hodnocení 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. Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Zlepšení skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F) skóre 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 ve věku 6 až 11 let u mírné až těžké plakové psoriázy a juvenilní idiopatické artritidy (viz bod 4.2 pro informace užití v pediatrické populaci).

#### *Plaková psoriáza u pediatrické populace*

Bylo prokázáno, že ustekinumab zlepšuje známky a příznaky a kvalitu života související se zdravím u pediatrických pacientů s plakovou psoriázou ve věku 12 let a starších.

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

Do studie byli zařazeni pacienti s PASI  $\geq 12$ , 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 celkocém měřítku skóre v PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) ve 12. týdnu. Subjekty léčené ustekinumabem dosáhly ve 12. týdnu signifikantní zlepšení psoriázy a kvality života související se zdravím ve srovnání s placebem (Tabulka 7).

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

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

<b>Studie psoriázy u pediatrické populace (CADMUS)</b>			
	<b>Týden 12</b>		<b>Týden 52</b>
	Placebo	Doporučená dávka ustekinumabu	Doporučená dávka ustekinumabu
	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 a 67,6% resp.) obecně srovnatelná, i když existuje důkaz o odpovědi na dávku pro vyšší úroveň kritérií účinnosti (např. PGA čisté (0), PASI 90). Po 12. týdnu byla účinnost obecně vyšší a lepší udržována ve skupině s doporučenou dávkou oproti skupině s poloviční doporučenou dávkou, ve které byl častěji pozorován mírný pokles účinnosti ke konci každého 12 týdenního dávkovacího intervalu. Bezpečnostní profil doporučených dávek a polovičních z doporučených dávek byl srovnatelný.

### 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 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 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientů. Primárním kritériem hodnocení 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 STELARA 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 nesnášeli. 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 (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 doporučenou intravenózní indukční dávkou.

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

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N=247	Doporučená dávka ustekinumabu N=249	Placebo N=209	Doporučená dávka ustekinumabu N=209
Klinická remise, 8. týden	18 (7,3%)	52 (20,9%) <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>
70 bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
70 bodová 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 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 100 bodové klinické odpovědi. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené subkutánním udržovacím režimem buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebo po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování, viz bod 4.2).

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

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

	Placebo*	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů
	N=131 <sup>†</sup>	N=128 <sup>†</sup>	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.

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

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

§ 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 ustekinumabu každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako hodnoty indexu aktivity Crohnovy choroby (CDAI) skóre  $\geq$  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 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 90 mg subkutánní injekce ustekinumabu. 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 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali užívat 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 pacienty, kteří vstoupili do prodloužené studie, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 92. týdne pro obě skupiny pacientů, těch kteří selhali na TNF- terapiích a těch kteří selhali na konvenčních terapiích.

#### Endoskopie

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

#### Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími píštělemi při vstupu do studie (8,8%; n = 26), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80%) ustekinumabem léčených pacientů reakce píštěle (definováno jako  $\geq$  50%

snížení výchozích hodnot počtu odtékajících píštělí z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5%) pacienti 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 92. 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 kolerace 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 dětí 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 nalezenými u zdravých jedinců.

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

#### Distribuce

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

#### Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

#### Vylučování

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 proporcionalně 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 rovnovážného stavu koncentrací ustekinumabu v séru dosaženo do 28. týdne. Medián rovnovážného stavu údolní/minimální koncentrace byl v rozmezí od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) a od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Při subkutánním podávání ustekinumabu každých 12 týdnů nebyla v průběhu doby pozorována jeho kumulace v séru.

U pacientů s Crohnovou chorobou 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. Medián rovnovážných minimálních koncentrací se při podávání 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 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s rovnovážnými minimálními koncentracemi po podávání 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.

#### Zvláštní populace

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších pacientů nebyly specifické studie provedeny.

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

U pacientů s Crohnovou chorobou byla proměnlivost CL ustekinumabu ovlivněna hmotností, hodnotami albuminu v séru, CRP, předchozí neadekvátní odpovědí na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze, pohlaví, rasa (asijský vs. neasijský), a stav protilátek na ustekinumab přičemž hmotnost byla hlavní kovariace ovlivňující distribuční objem. Souběžné užívání imunomodulátorů nemělo významný vliv na distribuci ustekinumabu. Vliv těchto statisticky významných kovariátů na příslušné PK parametry byl v limitu ± 20%, když byl hodnocen přes reprezentativní hranici hodnot kovariátů nebo skupiny dat, která jsou v rámci celkové variability pozorované u ustekinumabu.

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

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 12 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, zatímco sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou léčených polovinou doporučené dávky stanovené na základě tělesné hmotnosti byly obecně nižší než u dospělých.

### Regulace cytochromů 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 cytochromů 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 novorozenecké defekty 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 ustekínubem 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  
Sacharosa  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

STELARA 45 mg injekční roztok  
2 roky

STELARA 90 mg injekční roztok  
2 roky

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
3 roky

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

STELARA 45 mg injekční roztok

0,5 ml roztoku ve 2 ml injekční lahvičce ze skla typu I uzavřené potahovanou zátkou z butylové pryže.

STELARA 90 mg injekční roztok

1 ml roztoku ve 2 ml injekční lahvičce ze skla typu I uzavřené potahovanou zátkou z butylové pryže.

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml roztoku v 1 ml injekční stříkačce s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly obsahujícím suchou přírodní pryž (derivát latexu). Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostní krytkou.

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v 1 ml injekční stříkačce s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly obsahujícím suchou přírodní pryž (derivát latexu). Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostní krytkou.

Přípravek STELARA 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 STELARA se nesmí třepat. Před subkutánním podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo zabarvení. Roztok je čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě nažloutlý a může obsahovat několik malých, průhledných nebo bílých proteinových částic. Tento výskyt není u bílkovinných roztoků neobvyklý. Přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo je změněna barva nebo pokud jsou přítomny cizí částice. Před podáním se STELARA ponechá při pokojové teplotě (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

STELARA neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být aplikován jakýkoli nepoužitý zbylý roztok v injekční lahvičce a stříkačce. STELARA 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. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

STELARA 45 mg injekční roztok  
EU/1/08/494/001

STELARA 90 mg injekční roztok  
EU/1/08/494/002

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
EU/1/08/494/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. ledna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. listopadu 2018

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