

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Stelara[®], 130 mg/26 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: ustekinumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 mL koncentrata za rastvor za infuziju (5 mg/mL).

Ustekinumab je kompletno humano IgG1 κ monoklonsko antitelo na interleukin (IL)-12/23 proizvedeno od ćelijske linije mijeloma miša korišćenjem rekombinantne DNK tehnologije.

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do bledo žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kronova bolest

Lek Stelara je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti, kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora na terapiju ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNF α ili su imali medicinske kontraindikacije za takvu terapiju.

Ulcerozni kolitis

Lek Stelara je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora na terapiju ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili neki biološki lek, ili imaju medicinske kontraindikacije na takve terapije (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Stelara, koncentrat za rastvor za infuziju, namenjen je za primenu prema uputstvu i pod nadzorom lekara sa iskustvom u postavljanju dijagnoze i lečenju Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa. Lek Stelara, koncentrat za rastvor za infuziju, treba koristiti samo za intravensku početnu dozu.

Doziranje

Kronova bolest i ulcerozni kolitis

Terapiju lekom Stelara treba započeti jednom intravenskom dozom na osnovu telesne mase. Rastvor za infuziju treba pripremiti od odgovarajućeg broja bočica leka Stelara (130 mg/26 mL) kako je navedeno u Tabeli 1 (videti odeljak 6.6 za pripremu).

Tabela 1: Početno intravensko doziranje leka Stelara

Telesna masa pacijenta u vreme doziranja	Preporučena doza ^a	Broj bočica leka Stelara (130 mg/26 mL)
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Približno 6 mg/mg

Prvu supkutanu dozu treba primeniti u 8. nedelji nakon intravenske doze. Za doziranje pri naknadnim supkutanim režimima doziranja, videti odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka za lek Stelara rastvor za injekciju (bočica) i Sažetka karakteristika leka za lek Stelara, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Stariji (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze za starije pacijente (videti odeljak 4.4).

Poremećaj funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja pacijenata u ovoj populaciji lekom Stelara nisu sprovedena. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Stelara u terapiji Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa kod dece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene leka

Lek Stelara (130 mg/26 mL) je namenjen samo za intravensku primenu. Lek treba primeniti tokom najmanje jednog sata.

Za uputstva o pripremi leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1).

Klinički važna, aktivna infekcija (na primer aktivna tuberkuloza, videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, zaštićeno ime leka i broj serije primenjenog leka se mora jasno zabeležiti u karton pacijenta.

Infekcije

Ustekinumab može povećati rizik od nastanka infekcija i reaktivacije latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima, ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije su zabeležene kod pacijenta koji su primili lek Stelara (videti odeljak 4.8.).

Oportunističke infekcije uključujući reaktivaciju tuberkuloze, druge oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis izazvan listerijom, pneumoniju izazvanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis izazvan herpes simpleks virusom tipa 2), i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu) su bile prijavljene kod pacijenata koji su lečeni ustekinumabom.

Preporučuje se oprez prilikom upotrebe leka Stelara kod pacijenata sa hroničnom infekcijom ili kod pacijenata koji imaju rekurentnu infekciju u anamnezi (videti odeljak 4.3.).

Pre početka terapije lekom Stelara, pacijenti se moraju ispitati da li boluju od tuberkuloze. Lek Stelara se ne sme davati pacijentima sa aktivnom tuberkulozom (videti odeljak 4.3.). Lečenje latentne tuberkulozne infekcije treba započeti pre primene leka Stelara. Primenu antituberkulozne terapije je takođe potrebno razmotriti pre započinjanja primene leka Stelara kod pacijenata latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi, a kod kojih ne može da se utvrdi odgovarajući tok lečenja. Pacijente koji primaju lek Stelara treba pažljivo pratiti kako bi se utvrdili znaci i simptomi aktivne tuberkuloze tokom i nakon lečenja.

Potrebno je objasniti pacijentima da potraže medicinsku pomoć ukoliko se pojave znaci ili simptomi infekcije. Ako se kod pacijenta razvije teška infekcija, pacijenta treba pažljivo pratiti i lek Stelara ne treba davati dok se infekcija ne izleči.

Maligna oboljenja

Imunosupresivi, kao što je ustekinumab, mogu povećati rizik od nastanka malignih oboljenja. U kliničkim ispitivanjima, kod pojedinih pacijenata koji su primali lek Stelara, razvila su se kutana i ne-kutana maligna oboljenja (videti odeljak 4.8).

Nisu sprovedena ispitivanja u kojima su uključeni pacijenti koji imaju maligno oboljenje u anamnezi ili kod pacijenata kod kojih je terapija lekom Stelara nastavljena, a kod kojih se tokom terapije ovim lekom razvilo maligno oboljenje. Zato je potreban oprez pri upotrebi leka Stelara kod ovih pacijenata.

Svi pacijenti, naročito oni starosti preko 60 godina, pacijenti sa medicinskom istorijom produženog uzimanja imunosupresivne terapije ili sa istorijom PUVA terapije, treba da se prate na pojavu nemelanomskog karcinoma kože (videti odeljak 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosetljivosti

Sistemske

Nekoliko slučajeva teške reakcije preosetljivosti su prijavljene tokom postmarketinškog perioda nekoliko dana nakon primene terapije. Javili su se anafilaksa i angioedem. U slučaju pojave anafilaktičke ili druge teške alergijske reakcije, treba primeniti odgovarajuću terapiju i primenu leka Stelara treba odmah prekinuti (videti odeljak 4.8).

Reakcije povezane sa infuzijom

Infekcije povezane sa infuzijom su bile zabeležene u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.8). Ozbiljne reakcije povezane sa infuzijom, uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju bile su prijavljene u postmarketinškom periodu. Ukoliko se primeti ozbiljna ili životno ugrožavajuća reakcija, treba primeniti odgovarajuću terapiju i prekinuti sa primenom ustekinumaba.

Respiratorne

Slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne pneumonije i neinfektivne organizujuće pneumonije su bili prijavljeni nakon stavljanja ustekinumaba u promet. Klinička slika uključuje kašalj, dispneju i intestinalne infiltracije nakon jedne do 3 doze leka. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produženu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida terapije ustekinumabom i takođe, u nekim slučajevima, primene kortikosteroida. Ukoliko se isključi sumnja na infekciju i potvrdi se dijagnoza, prestati sa upotrebom ustekinumaba i primeniti odgovarajuću terapiju (videti odeljak 4.8).

Vakcinacija

Preporučuje se da žive virusne ili žive bakterijske vakcine (kao što je Bacillus Calmette i Guérin (BCG)) ne treba primenjivati u isto vreme kada i terapiju lekom Stelara. Nisu sprovedena posebna klinička ispitivanja kod pacijenata koji su nedavno primili žive virusne ili žive bakterijske vakcine. Podaci o sekundarnom prenosu infekcije živim vakcinama kod pacijenata koji su na terapiji lekom Stelara nisu

dostupni. Pre imunizacije živom virusnom ili bakterijskom vakcinom, potrebno je obustaviti terapiju lekom Stelara najmanje 15 nedelja nakon poslednje doze, a terapija se može nastaviti najmanje 2 nedelje nakon vakcinacije. Potrebno je konsultovati Sažetke karakteristika leka za određene vakcine, za dodatne informacije i instrukcije pri istovremenoj primeni imunosupresiva nakon vakcinacije.

Primena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod novorođenčadi/odojčadi koja su bila izložena ustekinumabu *in utero*, se ne preporučuje šest meseci nakon rođenja ili dok se nivoi ustekinumaba u serumu novorođenčadi/odojčadi ne mogu detektovati (videti odeljke 4.5 i 4.6). Ako postoji jasna klinička korist za pojedinačno novorođenče/odojče, može se razmotriti primena žive vakcine u ranijem trenutku, ako se nivoi ustekinumaba u serumu novorođenčeta/odojčeta ne mogu detektovati.

Pacijenti koji su na terapiji lekom Stelara mogu da prime inaktivisane ili nežive vakcine.

Dug period uzimanja leka Stelara ne suprimira humoralni imunski odgovor na polisaharide pneumokoka ili na tetanusne vakcine (videti odeljak 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijazom, bezbednost i efikasnost leka Stelara u kombinaciji sa imunosupresivnim lekovima, uključujući biološke lekove ili fototerapiju, nisu ispitivani. U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijaznim artritismom, zajednička upotreba ustekinumaba sa MTX-om nije pokazala uticaj na bezbednost ili efikasnost leka Stelara. U ispitivanjima Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabeleženo da istovremena primena imunosupresiva ili kortikosteroida utiče na bezbednost i efikasnost leka Stelara. Potrebno je oprez pri istovremenoj primeni drugih imunosupresiva i leka Stelara ili pri prelazu sa drugih imunosupresivnih bioloških lekova (videti odeljak 4.5.).

Imunoterapija

Uticaj leka Stelara kod pacijenata koji su na imunoterapiji alergije nije procenjivan. Nije poznato da li lek Stelara može uticati na imunoterapiju alergija.

Teška stanja kože

Kod pacijenata sa psorijazom, ekfolijativni dermatitis je bio prijavljen nakon terapije ustekinumabom (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata sa psorijazom tipa plaka može se razviti eritrodermijska psorijaza, sa simptomima koji se možda ne mogu klinički razlikovati od ekfolijativnog dermatitisa, kao dela prirodnog procesa njihove bolesti. Kao deo praćenja psorijaze pacijenata, zdravstvene radnike treba upozoriti na simptome eritrodermijske psorijaze ili ekfolijativnog dermatitisa. Ako se ovi simptomi jave, treba uspostaviti odgovarajuću terapiju. Lek Stelara treba obustaviti ako se sumnja na reakciju na lek.

Stanja povezana sa lupusom

Kod pacijenata lečenih ustekinumabom, bili su prijavljeni slučajevi stanja povezanih sa lupusom, uključujući kožni eritematozni lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebno na područjima kože izloženim suncu ili ako su praćene artralgijom, pacijent treba odmah da zatraži medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog sa lupusom, ustekinumab treba obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Posebne grupe pacijenata

Stariji (≥ 65 godina)

Nema razlika u efikasnosti i bezbenosti primene leka Stelara kod pacijenata starosti 65 i više godina u odnosu na mlađe pacijente u kliničkim ispitivanjima u okviru odobrenih indikacija, međutim, broj pacijenata od 65 i više godina nije bio dovoljan da bi se zaključilo da li oni različito reaguju u odnosu na mlađe pacijente. S obzirom na to da je pojava infekcija češća u populaciji starijih pacijenata, potreban je oprez pri lečenju starijih.

Pomoćne supstance

Lek Stelara sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23mg) po dozi, odnosno, suštinski je bez natrijuma. Ipak, lek Stelara je rastvorena u 9 mg/mL (0,9%) natrijum hloridu rastvoru za infuziju. Ovo treba uzeti u razmatranje za pacijente koji su na kontrolisanoj dijeti bez natrijuma (videti odeljak 6.6.).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive vakcine ne treba primenjivati istovremeno sa lekom Stelara.

Primena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod novorođenčadi/odojčadi koja su bila izložena ustekinumabu *in utero*, se ne preporučuje šest meseci nakon rođenja ili dok se nivoi ustekinumaba u serumu novorođenčadi/odojčadi ne mogu detektovati (videti odeljke 4.4 i 4.6). Ako postoji jasna klinička korist za pojedinačno novorođenče/odojče, može se razmotriti primena žive vakcine u ranijem trenutku, ako se nivoi ustekinumaba u serumu novorođenčeta/odojčeta ne mogu detektovati.

Ispitivanja interakcija kod ljudi nisu sprovedena. U populacionim farmakokinetičkim analizama faze 3 kliničkih ispitivanja, ispitivan je efekat najčešće primenjenih lekova kod pacijenata sa psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija o interakcijama sa ovim istovremeno primenjenim lekovima. Osnov za ovu analizu je bio da najmanje 100 pacijenata (> 5% ispitivane populacije) bude istovremeno lečeno pomenutim lekovima najmanje 90% vremena trajanja ispitivanja. Farmakokinetika ustekinumaba se nije izmenila pri zajedničkoj upotrebi ustekinumaba i MTX, NSAIDs, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih korikosteroida kod pacijenata sa psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, ili pri prethodnom izlaganju anti-TNF α agensima, kod pacijenata sa psorijaznim artritismom ili Kronovom bolešću ili prethodnom izlaganju biološkim lekovima (tj. anti-TNF α agensima i/ili vedolizumabu) kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* studija ne upućuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod pacijenata koji istovremeno primaju supstrate za CYP450 (videti odeljak 5.2.).

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijazom, bezbednost i efikasnost primene leka Stelara u kombinaciji sa imunosupresivnim lekovima, uključujući biološke lekove ili fototerapiju, nisu ispitivani. U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijaznim artritismom, istovremena upotreba ustekinumaba sa MTX-om nije pokazala uticaj na bezbednost ili efikasnost leka Stelara. U ispitivanjima Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabeleženo da istovremena primena imunosupresiva ili kortikosteroida utiče na bezbednost i efikasnost leka Stelara (videti odeljak 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene koje su u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivne metode kontracepcije tokom terapije i najmanje još 15 nedelja po prestanku terapije.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni ustekinumaba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, rađanje ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3.). Kao mera predostrožnosti, savetuje se izbegavanje primene leka Stelara tokom perioda trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz placentu i otkriven je u serumu novorođenčadi/odojčadi pacijentkinja lečenih ustekinumabom tokom trudnoće. Klinički uticaj ovoga nije poznat, međutim, rizik od infekcije kod novorođenčadi/odojčadi izloženih ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja.

Primena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod novorođenčadi/odojčadi koja su bila izložena ustekinumabu *in utero*, se ne preporučuje šest meseci nakon rođenja ili dok se nivoi ustekinumaba u serumu novorođenčadi/odojčadi ne mogu detektovati (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ako postoji jasna

klinička korist za pojedinačno novorođenče/odojče, može se razmotriti primena žive vakcine u ranijem trenutku, ako se nivoi ustekinumaba u serumu novorođenčeta/odojčeta ne mogu detektovati.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u humano mleko u veoma malim količinama. Nije poznato da li se ustekinumab sistemski resorbuje nakon ingestije. Zbog mogućih neželjenih dejstava ustekinumaba koja se mogu javiti kod odojčeta, odluka o prestanku dojenja tokom lečenja i nakon 15 nedelja od prestanka terapije ovim lekom, odnosno prestanka primene leka Stelara tokom dojenja, se mora doneti nakon procene koristi dojenja za novorođenče i koristi od terapije lekom Stelara za ženu koja doji.

Plodnost

Efekat ustekinumaba na fertilitet kod ljudi nije ispitivan (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Stelara ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije (>5%) u kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod odraslih pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom koji su primali ustekinumab bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina njih je smatrana za blago neželjeno dejstvo i nisu nužno vodile ka prekidanju terapije u kliničkom ispitivanju. Najozbiljnija neželjena reakcija, prijavljena sa lekom Stelara, bila je teška reakcija preosetljivosti uključujući anafilaksu (videti odeljak 4.4). Ukupni bezbednosni profil bio je sličan kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Dole navedene bezbednosne informacije prikazuju izloženost ustekinumabu kod odraslih u 14 kliničkih ispitivanja Faze 2. i Faze 3. u kojima je učestvovalo 6.709 pacijenata (4.135 pacijenata sa psorijazom i/ili psorijaznim artritismom, 1.749 pacijenata sa Kronovom bolešću i 825 pacijenata sa ulceroznim kolitisom). Ovo uključuje izloženost leku Stelara u kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja od najmanje 6 meseci ili 1 godine (4.557 i 3.253 pacijenata redom, sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom) i izloženost od najmanje od 4 ili 5 godina (1.482 i odnosno 838 pacijenata sa psorijazom).

Tabela 2 prikazuje pregled neželjenih reakcija iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijaznim artritismom, Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata, kao i neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog perioda. Neželjene reakcije su klasifikovane prema klasi sistema organa i učestalosti na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nije poznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 2 Pregled neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Učestalost: Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	često: infekcija gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, sinuzitis povremeno: celulitis, infekcija zuba, herpes zoster, infekcija donjeg dela respiratornog trakta, virusna infekcija gornjeg dela respiratornog trakta, vulvovaginalna gljivična infekcija

Poremećaji imunskog sistema	povremeno: reakcije hipersenzitivnosti (uključujući osip, urtikariju) retko: ozbiljne reakcije hipersenzitivnosti (uključujući anafilaksu i angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	povremeno: depresija
Poremećaji nervnog sistema	često: vrtoglavica, glavobolja povremeno: facijalna paraliza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često: orofaringealni bol povremeno: nazalna kongestija retko: alergijski alveolitis, eozinofilna pneumonija veoma retko: organizujuća pneumonija*
Gastrointestinalni poremećaji	često: dijareja, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: pruritus povremeno: pustularna psorijaza, ekfolijacija kože, akne retko: ekfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis veoma retko: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često: bol u leđima, mialgija, artralgiya veoma retko: sindrom sličan lupusu
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često: zamor, eritem na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije povremeno: reakcije na mestu primene injekcije (uključujući krvarenje, hematoma, induraciju, otok i svrab), astenija

* Videti odeljak 4.4. Sistemske i respiratorne reakcije preosetljivosti

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, stopa infekcija ili teških infekcija bila je slična kod pacijenata koji su primali ustekinumab i kod pacijenata koji su primali placebo. U placebo kontrolisanim periodima ovih kliničkih ispitivanja, stepen infekcija u grupi pacijenata lečenih ustekinumabom bio je 1,36 pacijent-godini praćenja (*follow-up*), u odnosu na 1,34 kod pacijenata koji su primali placebo. Teške infekcije su se javljale u stopi od 0,03 po pacijent-godini praćenja kod pacijenata lečenih ustekinumabom (30 teških infekcija u 930 pacijent-godina praćenja) i 0,03 kod pacijenata koji su primali placebo (15 teških infekcija u 434 pacijent-godina praćenja) (videti odeljak 4.4).

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, izloženost je bila 11.581 pacijent-godina kod 6.709 pacijenata, medijana vremena praćenja je bila 1,0 godina; 1,1 godine u ispitivanjima sa psorijaznim bolestima, 0,6 godina u ispitivanjima sa Kronovom bolešću i 1,0 u ispitivanjima sa ulceroznim kolitisom. Stopa infekcija u grupi pacijenata lečenih ustekinumabom bila je 0,91 po pacijent-godini praćenja, dok je stopa teških infekcija kod pacijenata koji su primali ustekinumab bila 0,02 po pacijent-godini praćenja (199 teških infekcija u 11.581 pacijent-godina praćenja), a teške infekcije koje su prijavljivane uključivale su pneumoniju, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom, a koji su bili na terapiji izonijazidom, nije došlo do razvoja tuberkuloze.

Maligna oboljenja

U placebo-kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom incidenca malignih oboljenja isključujući nemelanomski karcinom kože bila je 0,11 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su primali ustekinumab (1 pacijent na 929 pacijent-godina praćenja) u odnosu na 0,23 kod pacijenata koji su primali placebo (1 pacijent na 434 pacijent-godina praćenja). Incidenca nemelanomskog karcinoma

kože kod pacijenata koji su primali ustekinumab je bila 0,43 na 100 pacijent-godina praćenja (4 pacijenta u 929 pacijent-godina praćenja) u poređenju sa 0,46 kod pacijenata koji su primali placebo (2 pacijenta u 433 pacijent-godina praćenja).

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritisom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom izloženost je bila 11.561 pacijent-godina praćenja kod 6.709 pacijenata, medijana vremena praćenja je bila 1,0 godina; 1,1 godinu ispitivanja sa psorijaznim bolestima, 0,6 godina u ispitivanjima sa Kronovom bolešću i 1,0 godina za ispitivanja sa ulceroznim kolitisom. Maligna oboljenja isključujući nemelanomske karcinome kože su prijavljena kod 62 pacijenata tokom 11.561 pacijent-godina praćenja (incidenca od 0,54 na 100 pacijent-godina praćenja za pacijente koji su lečeni ustekinumabom). Incidenca javljanja malignih oboljenja koja su prijavljena kod pacijenata koji su lečeni ustekinumabom bila je komparabilna sa očekivanom incidencom javljanja u opštoj populaciji (standardizovan odnos incidence=0,93 [95% interval pouzdanosti: 0,71, 1,20] prilagođen u odnosu na uzrast, pol i rasu). Najčešće zabeleženi maligniteti, izuzev nemelanomskog karcinoma kože, bili su maligno oboljenje prostate, kolorektalna maligna oboljenja, melanom i kancer dojke. Incidenca javljanja nemelanomskih karcinoma kože je bila 0,49 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su lečeni ustekinumabom (56 pacijenta na 11.545 pacijent-godina praćenja). Odnos javljanja karcinoma bazalnih ćelija kože i karcinoma skvamoznih ćelija kože (3:1) bio je komparabilan sa očekivanom učestalošću javljanja u opštoj populaciji (videti odeljak 4.4).

Reakcije hipersenzitivnosti i reakcije na infuziju

U ispitivanjima intravenske indukciono terapije Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, nisu bili prijavljeni događaji anafilakse ili druge teške reakcije na infuziju nakon pojedinačne intravenske doze. U tim ispitivanjima, 2, 2% od 785 pacijenta koji su primali placebo i 1,9% od 790 pacijenata lečenih preporučenom dozom ustekinumaba prijavilo je neželjene događaje koji su se pojavili tokom primene infuzije ili u roku od jednog sata od primene infuzije. Ozbiljne reakcije povezane sa infuzijom uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju bile su prijavljene u postmarketinškom periodu (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta 6 i više godina sa psorijazom tipa plaka

Bezbednost ustekinumaba bila je ispitivana u dve studije faze 3 sa pedijatrijskim pacijentima sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka. Prvo ispitivanje je uključivalo 110 pacijenata uzrasta 12 do 17 godina koji su bili na terapiji do 60 nedelja, a drugo ispitivanje je uključivalo 44 pacijenata uzrasta od 6 do 11 godina koji su bili na terapiji do 56 nedelja. Uopšteno, prijavljeni neželjeni događaji iz ova dva ispitivanja sa podacima o bezbednosti do 1 godine, bili su slični onima koji su zabeleženi u prethodnim ispitivanjima kod odraslih pacijenata sa psorijazom tipa plaka.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, pojedinačne doze do 6 mg/kg primenjene intravenski bile su bez dozno-zavisne toksičnosti. U slučaju predoziranja, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta na pojavu znakova ili simptoma neželjenih reakcija kako bi se odmah primenila odgovarajuća simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi; Inhibitori interleukina
ATC šifra: L04AC05

Mehanizam dejstva

Ustekinumab je kompletno humano IgG1 κ monoklonsko antitelo koje se specifično vezuje za zajedničku proteinsku subjedinicu p40 humanih citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost humanih IL-12 i IL-23 sprečavajući da se p40 veže za IL-12R β 1 receptorski protein koji je ispoljen na površini imunskih ćelija. Ustekinumab se ne može vezati za IL-12 i IL-23 koji su već vezani za IL-12R β 1 ćelijske površinske receptore. Usled ovoga, ustekinumab ne učestvuje u komplement- ili antitelo- posredovanoj citotoksičnosti ćelija sa IL12 i/ili IL23 receptorima. IL-12 i IL-23 su heterodimerski citokini koji se izlučuju iz aktiviranih antigen prezentujućih ćelija, kao što su makrofagi i dendritske ćelije i oba citokina učestvuju u imunskim funkcijama: IL-12 stimuliše ćelije prirodne ubice (engl. *natural killer*, NK) i dovodi do diferencijacije CD4⁺ T ćelija u fenotip T helper 1 (Th1) ćelija, IL-23 indukuje put T helper 17 (Th17). Ipak, abnormalna regulacija IL12 i IL 23 bila je udružena sa imunski posredovanim bolestima, kao što su psorijaza, psorijazni artritis, Kronova bolest i ulcerozni kolitis.

Vezivanjem za zajedničku p40 subjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može da ispoljava svoj klinički efekat na psorijazu, psorijazni artritis, Kronovu bolest i ulcerozni kolitis kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih puteva, koji predstavljaju centralnu patologiju ove bolesti.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, terapija ustekinumabom dovela je do smanjenja markera inflamacije uključujući C-Reaktivni protein (CRP) i fekalni kalprotektin tokom faze indukciono terapije, što se zatim održalo tokom faze održavanja terapije.

Imunizacija

Tokom dugotrajnog produženja studije Psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli pacijenti koji su lečeni lekom Stelara najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor antitela i na pneumokokne polisaharide i na tetanusne vakcine u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata kod koje nije sprovedena sistemska terapija psorijaze. U sličnom procentu odraslih pacijenata došlo je do razvoja zaštitne koncentracije antipneumokoknih i antitetanusnih antitela, a titar antitela je bio sličan kod odraslih pacijenata lečenih lekom Stelara i kontrolne grupe pacijenata.

Klinička efikasnost

Kronova bolest

Bezbednost i efikasnost ustekinumaba je procenjivana u tri randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana, multicentrična ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti (Indeks aktivnosti Kronove bolesti, engl. *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program se sastojao od dva ispitivanja intravenske primene početne terapije (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 nedelja, nakon čega je usledilo randomizovano ispitivanje supkutane primene terapije održavanja u trajanju od 44 nedelje (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 nedelje terapije.

Ispitivanja početne terapije uključivala su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacijenata. Primarni parametar praćenja ishoda za oba ispitivanja početne terapije bila je procenat pacijenata sa

kliničkim odgovorom (definisano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 poena) u 6. nedelji. Podaci o efikasnosti su prikupljeni i analizirani do 8. nedelje za oba ispitivanja. Istovremene doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% pacijenata nastavilo je sa primanjem barem jednog od tih lekova. U oba ispitivanja, pacijenti su nasumično primali jednu intravensku dozu, bilo preporučenu dozu određenu prema telesnoj masi (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (videti Tabelu 1, odeljak 4.2), bilo fiksnu dozu od 130 mg ustekinumaba ili placebo u 0. nedelji.

Kod pacijenata u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNF α terapija je bila neuspešna ili je nisu podnosili. Otprilike 48% pacijenata imalo je 1 neuspešnu prethodnu anti-TNF α terapiju, a 52% je imalo neuspešne 2 ili 3 prethodne anti-TNF α terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% pacijenata imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgubili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNF α terapiju.

Pacijenti u UNITI-2 imali su barem jednu neuspešnu konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, i ili prethodno nisu primili anti-TNF- α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNF α terapiju koja je bila uspešna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2 ispitivanju, značajno veći procenat pacijenata bili su sa kliničkim odgovorom i remisijom u grupi lečenoj ustekinumabom u poređenju sa placebom (Tabela 3). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. nedelji kod pacijenata lečenih ustekinumabom i nastavili su da se poboljšavaju do 8. nedelje. U ovim ispitivanjima početne terapije, efikasnost je bila viša i bolje se održala u grupi sa dozama određenim prema telesnoj masi u poređenju sa grupom sa dozom od 130 mg, pa se zato doziranje određeno prema telesnoj masi preporučuje za intravensku početnu dozu.

Tabela 3: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Preporučena doza ustekinumaba N = 249	Placebo N = 209	Preporučena doza ustekinumaba N = 209
Klinička remisija, 8. nedelja	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinički odgovor (100 poena), 6. nedelja	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinički odgovor (100 poena), 8. nedelja	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odgovor od 70 poena, 3. nedelja	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odgovor od 70 poena, 6. nedelja	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klinička remisija je definisana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definisan kao smanjenje CDAI skora za najmanje 100 poena ili biti u kliničkoj remisiji

Odgovor od 70 bodova definisan je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 poena

* Neuspešno lečenje anti-TNF α terapijom

** Neuspešno lečenje konvencionalnim terapijama

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), procenjivano je kod 388 pacijenata koji su postigli klinički odgovor od 100 poena u 8. nedelji početne terapije sa ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Pacijenti su bili randomizovani u grupe koje su primale supkutano režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja, 90 mg ustekinumaba svakih 12 nedelja ili placebo tokom 44 nedelje (za preporučeno doziranje kod održavanja, videti odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka za lek Stelara

rastvor za injekciju (bočica) i Sažetka karakteristika leka za lek Stelara, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu).

Značajno veći procenat pacijenata održao je kliničku remisiju i odgovor u grupama lečenim ustekinumabom u poređenju sa placebo grupom u 44. nedelji (videti Tabelu 4).

Tabela 4: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. nedelje; 52 nedelje od započinjanja početne doze)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja N = 128 [†]	90 mg ustekinumaba svakih 12 nedelja N = 129 [†]
Klinička remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinički odgovor	44%	59% ^b	58% ^b
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47% ^a	43% ^c
Klinička remisija kod pacijenata:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
Koji su uključeni iz ispitivanja CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNF α terapiju	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
Koji su uključeni iz ispitivanja CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definisana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definisan kao smanjenje CDAI skora za najmanje 100 poena ili biti u kliničkoj remisiji

* Placebo grupa se sastojala od pacijenata koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizovani u grupu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

[†] Pacijenti koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 poena na početku terapije održavanja

[‡] Pacijenti kod kojih je konvencionalna terapija bila neuspešna, ali ne i anti-TNF α terapija

[§] Pacijenti koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNF α terapiju

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalno značajno (p < 0,05)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 pacijenata nije održan odgovor na ustekinumab kod lečenja svakih 12 nedelja i bilo je dozvoljeno prilagođavanje doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 nedelja. Gubitak odgovora bio je definisan kao CDAI skor \geq 220 poena i povećanje \geq 100 poena u odnosu na CDAI skor na početku. Kod tih pacijenata, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% pacijenata 16 nedelja nakon prilagođavanja doze.

Pacijenti koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. nedelji ispitivanja početne terapije UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacijenta) ušli su u nerandomizovani odeljak ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam nedelja kasnije, 50,5% pacijenata postiglo je klinički odgovor i nastavilo je da prima dozu održavanja svakih 8 nedelja; među tim pacijentima sa kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. nedelji, u procentima koji su slični kao kod pacijenata koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 pacijenta koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizovani u placebo grupu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba subkutano svakih 8 nedelja. Većina pacijenata koji su izgubili odgovor i koji su ponovo nastavili sa ustekinumabom, primili su to tokom 24 nedelje od uvođenja infuzije. Od tih 51 pacijenta, 70,6% je postiglo klinički odgovor i 39,2% je postiglo kliničku remisiju 16 nedelja nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, pacijenti koji su bili u studiji tokom 44 nedelje, ispunili su uslove da nastave sa terapijom u produžetku studije. Među pacijenatima koji su bili uključeni u produžetak studije, klinička remisija i odgovor su se, generalno, održavali kroz 92 nedelje u obe grupe pacijenata, odnosno u grupi kod koje je prethodna TNF terapija bila neuspešna i u grupi pacijenata koji nisu odreagovali na konvencionalnu terapiju.

U ovom produžetku kliničkog ispitivanja u trajanju od 2 godine, nisu identifikovani novi razlozi za zabrinutost u pogledu bezbednosti prilikom primene leka kod pacijenata sa Kronovom bolešću.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluzokože bio je ocenjivan kod 252 pacijenta u podstudiji sa početnom vrednošću endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uslove. Primarni parametar praćenja ishoda bila je promena od početne vrednosti u pojednostavljenom skorom težine endoskopski utvrđene bolesti za Kronovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* [SESCD]), kompozitni skor 5 ileo-kolonih segmenata na prisustvo/veličinu ulkusa, procenat površine sluzokože prekriven ulkusima, procenat površine sluzokože zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisustvo/tip suženja/striktura. U 8. nedelji, nakon jedne intravenske početne doze, promena u SES-CD skorom bila je veća u grupi sa ustekinumabom (n = 155, srednja vrednost promene = -2,8) nego u placebo grupi (n = 97, srednja vrednost promena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor kod pacijenata sa fistulama

U podgrupi pacijenata sa fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) pacijenata lečenih ustekinumabom postiglo je odgovor koji se odnosi na fistulu tokom 44 nedelje (definisano kao $\geq 50\%$ smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u odnosu na početne vrednosti kod ispitivanja početnog lečenja) u poređenju sa 5/11 (45,5%) izloženih placebo.

Kvalitet života povezan sa zdravljem

Kvalitet života povezan sa zdravljem bio je ocenjivan pomoću upitnika za procenu kvaliteta života pacijenata sa inflamatornim bolestima creva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procenu zdravlja. U 8. nedelji, pacijenti koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veće i klinički značajno poboljšanje ukupnog IBDQ skora i SF-36 ukupnog skora mentalne komponente i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 ukupnog skora fizičke komponente u UNITI-2, u poređenju sa placebo. Ova poboljšanja bila su uopšteno bolje održana kod pacijenata lečenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. nedelje, u poređenju sa placebo. Poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem održavalo se tokom produžetka studije od 92 nedelje.

Ulcerozni kolitis

Bezbednost i efikasnost ustekinumaba procenjena je u dva randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana multicentrična klinička ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo skor 6 do 12; endoskopski podskor ≥ 2). Klinički razvojni program sastojao se od jednog ispitivanja intravenske primene indukciono terapije (UNIFI-I) u trajanju do 16 nedelja, posle čega je sledilo ispitivanje subkutane primene terapije održavanja u trajanju od 44 nedelje (UNIFI-M), što je ukupno predstavljalo najmanje 52 nedelje terapije.

Rezultati efikasnosti u ispitivanjima UNIFI-I i UNIFI-M bazirali su se na centralnoj proceni endoskopskih rezultata.

Kliničko ispitivanje UNIFI-I uključivalo je 961 pacijenta. Primarni parametar praćenja ovog kliničkog ispitivanja indukciono terapije bio je procenat ispitanika koji su postigli kliničku remisiju do 8 nedelje. Pacijenti su bili randomizovani tako da prime pojedinačnu intravensku dozu bilo određenu prema telesnoj masi (engl. *tiered dose*) od približno 6 mg/kg (videti Tabelu 1, odeljak 4.2) ili jednu fiksnu dozu od 130 mg ustekinumaba, ili placebo u nultoj nedelji.

Istovremena primena oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, i aminosalicilata bila je dozvoljena, i 90% pacijenata nastavilo je da prima bar jedan od ovih lekova. Uključeni pacijenti su prethodno morali

budu neuspešno lečeni konvencionalnom terapijom (kortikosteroidima ili imunomodulatorima) ili najmanje jednim biološkim lekom (antagonistom TNF α i/ili vedolizumabom). 49% pacijenata bilo je neuspešno lečeno konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom (od kojih 94% ranije nije primalo biološku terapiju). 51% pacijenata bilo je neuspešno lečeno biološkom terapijom ili je nije podnosilo. Približno 50% pacijenata imalo je najmanje jednu neuspešnu prethodnu anti-TNF α terapiju (kod 48% zabeleženo primarno odsustvo odgovora), a njih 17% bilo je neuspešno lečeno najmanje jednom anti-TNF α terapijom i vedolizumabom.

U kliničkom ispitivanju UNIFI-I, značajno veći procenat pacijenata je bio u kliničkoj remisiji u grupi koja je primala ustekinumab u poređenju sa placeboom u 8-oj nedelji (Tabela 5). Već u 2-oj nedelji, odnosno na prvoj zakazanoj poseti u okviru kliničkog ispitivanja, kao i pri svakoj narednoj poseti, veći procenat pacijenata na terapiji ustekinumabom nije imao rektalno krvarenje ili je postigao normalnu učestalost stolice u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Zapažene su značajne razlike u parcijalnom Mayo skoruu i simptomatskoj remisiji između grupa koje su primale ustekinumab i placebo, već u 2-oj nedelji.

Efikasnost, u odnosu na izabrane parametre praćenja, bila je veća u grupi koja je primala dozu određenu prema telesnoj masi (6 mg/kg) u poređenju sa grupom koja je primala dozu od 130 mg, te se stoga za intravensku indukcionu dozu preporučuje doziranje prema telesnoj težini.

Tabela 5: Sažeti prikaz glavnih ishoda efikasnosti u kliničkom ispitivanju UNIFI-I (8. nedelja)

	Placebo N = 319	Preporučena doza ustekinumaba[‡] N = 322
Klinička remisija*	5%	16% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih i antagonistima TNF α i vedolizumabom	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinički odgovor [§]	31%	62% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih i antagonistima TNF α i vedolizumabom	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Zaceljenje sluznice [†]	14%	27% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinacija simptomatske remisije i zaceljivanje sluznice [†]	8%	21% ^b

[‡] Doza za infuziju ustekinumaba u režimu doziranja na osnovu telesne težine mase navodi se u *Tabeli 1*.

* Klinička remisija je definisana kao Mayo skor ≤ 2 boda, bez ijednog pojedinačnog podskora > 1 .

§ Klinički odgovor je definisan kao smanjenje početnog Mayo skora za $\geq 30\%$ i ≥ 3 boda, uz smanjenje početnog podskora za rektalno krvarenje ≥ 1 boda ili je podskor za rektalno krvarenje 0 ili 1.

[¥] Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

† Zaceľjenje sluznice je definisano kao Mayo endoskopski podskor 0 ili 1.

‡ Simptomatska remisija je definisana kao Mayo podskor učestalosti stolice od 0 ili 1 i podskor za rektalno krvarenje 0.

‡ Kombinacija simptomatske remisije i zaceľjenja sluznice je definisana kao podskor učestalosti stolice od 0 ili 1, podskor za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podskor 0 ili 1.

^a $p < 0.001$

^b Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^c Nominalno značajno ($p < 0,05$)

Kliničko ispitivanje UNIFI-M procenjivalo je 523 pacijenata koji su u UNIFI-I postigli klinički odgovor nakon jedne intravenske primene ustekinumaba. Pacijenti su bili randomizovani da primaju supkutani režim održavanja bilo sa 90 mg ustekinumaba na svakih 8 nedelja, 90 mg ustekinumaba na svakih 12 nedelja ili placebo, tokom 44 nedelje (za preporučeno doziranje za terapiju održavanja videti odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka Stelara, rastvor za injekcije (bočica) i leka Stelara, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu).

Značajno veći procenat pacijenata bili su u kliničkoj remisiji u u 44. nedelji, u obe grupe koje su primale ustekinumab u poređenju sa grupom koja je primala placebo (videti Tabelu 6).

Tabela 6: Sažetak glavnih ishoda efikasnosti u studiji UNIFI-M (u 44. nedelji; 52 nedelje od primene doze indukcione terapije)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab na svakih 8 nedelja N = 176	90 mg ustekinumab na svakih 12 nedelja N = 172
Klinička remisija**	24%	44% ^a	38% ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Kod pacijenata neuspešno lečenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Održavan klinički odgovor tokom 44. nedelje [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Kod pacijenata neuspešno lečenih i antagonistima TNF α i vedolizumabom	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Zaceľjenje sluznice [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Održavan klinički odgovor tokom 44 nedelje [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinička remisija bez kortikosteroida [‡]	23%	42% ^a	38% ^b
Dugotrajna remisija [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Simptomatska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d

Kombinacija simptomatske remisije i zaceljenja sluznice [†]	28%	48% ^c	41% ^d
--	-----	------------------	------------------

* Nakon odgovora na intravensku dozu ustekinumaba.

** Klinička remisija je definisana kao Mayo skor ≤ 2 boda, bez pojedinačnog podskora > 1 .

§ Klinički odgovor je definisan kao smanjenje početnog Mayo skora za $\geq 30\%$ i ≥ 3 boda, uz smanjenje početnog podskora za rektalno krvarenje ≥ 1 boda ili je podskor za rektalno krvarenje 0 ili 1.

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

† Zaceljenje sluznice se definiše kao Mayo endoskopski podskor 0 ili 1.

£ Održana kliničke remisije tokom 44 nedelje definisano je kao klinička remisija tokom 44 nedelje kod pacijenata koji su imali kliničku remisiju na početku terapije održavanja.

€ Klinička remisija bez kortikosteroida je definisana kao klinička remisija kod pacijenata koji ne uzima kortikosteroide u 44. nedelji.

l Dugotrajna remisija je definisana kao parcijalna remisija prema Mayo skoru od $\geq 80\%$ svih prethodnih poseta do 44. nedelje i parcijalna remisija prema Mayo skoru na poslednjoj poseti (u 44. nedelji).

‡ Simptomatska remisija je definisana kao Mayo podskor za učestalost stolice od 0 ili 1 i podskor za rektalno krvarenje jednak 0.

‡ Kombinacija simptomatske remisije i zaceljivanja sluznice je definisano kao podskor za učestalost stolice od 0 ili 1, podskor za rektalno krvarenje 0, i endoskopski podskor 0 ili 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^d Nominalno značajno ($p < 0,05$)

^e Nije statistički značajno

Povoljan efekat ustekinumaba na klinički odgovor, zaceljivanje sluznice i kliničku remisiju zabeležen je kod indukcione terapije i kod terapije održavanja kod pacijenata koji su neuspešno lečeni konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom, kao i kod onih kod kojih je bila neuspešna bar jedna prethodna terapija antagonistima TNF α , uključujući i pacijente bez primarnog odgovora na terapiju antagonistima TNF α . Korisno dejstvo indukcione terapije zabeleženo je i kod pacijenata kojih je neuspešna bila bar jedna prethodna terapija antagonistom TNF α i vedolizumabom, ali je broj pacijenata u ovoj podgrupi bio ograničen da bi se mogli izvesti konačni zaključci o korisnom dejstvu tokom terapije održavanja kod ovih pacijenata.

Pacijenti koji su do 16. nedelje postigli odgovor na indukcionu terapiju ustekinumabom

Pacijenti lečeni ustekinumabom koji nisu postigli odgovor u 8. nedelji ispitivanja UNIFI-I primili su 90 mg ustekinumaba supkutano u 8. nedelji (36% pacijenata). Od tih pacijenata, 9% onih koji su inicijalno randomizovani da prime preporučenu indukcionu dozu, postigli su kliničku remisiju, a njih 58% postiglo je klinički odgovor do 16. nedelje.

Pacijenti koji nisu postigli klinički odgovor na indukcionu terapiju ustekinumabom do 8. nedelje ispitivanja UNIFI-I ali su postigli odgovor do 16. nedelje (157 pacijenata) uključeni su u nerandomizovani deo kliničkog ispitivanja UNIFI-M, tokom kog su nastavili da primaju dozu održavanja na svakih 8 nedelja; od tih pacijenata većina (62%) imala je održan odgovor, a 30% je postiglo remisiju u 44. nedelji.

Normalizacija endoskopskih nalaza

Normalizacija endoskopskih nalaza definisana je kao Mayo endoskopski podskor 0 i zabeležena je već u 8. nedelji kliničkog ispitivanja UNIFI-I. U 44. nedelji kliničkog ispitivanja UNIFI-M normalizacija je zabeležena kod 24% pacijenata koji su primali ustekinumab na svakih 12 nedelja i 29% pacijenata koji su primali ustekinumab na svakih 8 nedelja, u poređenju sa 18% pacijenata koji su primali placebo.

Histološko i histo-endoskopsko zaceljenje sluznice

Histološko zaceljenje (bilo je definisano kao infiltracija neutrofila u < 5% kriпти, odsustvo destrukcije kriпти, i odsustvo erozija, ulceracija i odsustvo granulacionog tkiva) procenjivano je u 8. nedelji kliničkog ispitivanja UNIFI-I i 44. nedelji kliničkog ispitivanja UNIFI-M. U 8. nedelji, nakon primene pojedinačne intravenske indukcionе doze, procenat pacijenata koji su postigli histološko zaceljenje bio je značajno veći u grupi koja je primila preporučenu dozu leka (36%) u poređenju sa pacijentima koji su primili placebo (22%). Ovo dejstvo se održalo do 44. nedelje kod značajno više pacijenata koji su postigli histološko zaceljenje, i to u grupi koja je primala ustekinumab na svakih 12 nedelja (54%) i na svakih 8 nedelja (59%) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (33%).

Histo-endoskopsko zaceljenje sluznice kao kombinovani parametar praćenja, koji je bio definisan kao ispitanici koji su dostigli zaceljenje sluznice i histološko zaceljenje procenjivan je u 8. nedelji u kliničkom ispitivanju UNIFI-I i u 44. nedelji u kliničkom ispitivanju UNIFI-M. U 8. nedelji zabeleženo je značajno poboljšanje histo-endoskopskog zaceljenja sluznice kod pacijenata koji su primili ustekinumab u preporučenoj dozi (18%) u odnosu na pacijente koji su primili placebo (9%). U 44. nedelji zabeleženo je održavanje ovog efekta kod značajno više pacijenata koji su postigli histo-endoskopsko zaceljenje sluznice u grupama koje su primale ustekinumab na svakih 12 nedelja (39%) i na svakih 8 nedelja (46%) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (24%).

Kvalitet života povezan sa zdravljem

Kvalitet života povezan sa zdravljem procenjivan je upitnikom za procenu kvaliteta života pacijenata sa inflamatornim bolestima creva (IBDQ), upitnikom SF-36 i evropskim upitikom o kvalitetu života EuroQoL-5D (EQ-5D).

U 8. nedelji kliničkog ispitivanja UNIFI-I, kod pacijenata koji su primali ustekinumab zabeležena su značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora, rezultata upitnika EQ-5D i EQ-5D VAS, i kao i zbirnog skora za mentalne i fizičke komponente upitnika SF-36 u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Ova poboljšanja održavana su tokom 44 nedelje kod pacijenata koji su primali ustekinumab u kliničkom ispitivanju UNIFI-M.

U poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, kod pacijenata na terapiji ustekinumabom zabeleženo je značajno veće poboljšanje produktivnosti na radu, što je bilo procenjeno na osnovu većeg smanjenja ukupnog rezultata za narušenu radnu sposobnost i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, a prema upitiku WPAI-GH.

Hospitalizacije i hirurške intervencije povezane sa ulceroznim kolitisom

Tokom 8 nedelja kliničkog ispitivanja UNIFI-I, procenat ispitanika čija je hospitalizacija bila povezana sa ulceroznim kolitisom bio je značajno manji kod ispitanika koji su bili u grupi koja je primala ustekinumab u preporučenoj dozi (1,6%, 5/322) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (4,4%, 14/319). Pored toga, nijedan ispitanik koji je primao ustekinumab u preporučenoj dozi nije bio podvrgnut hirurškoj intervenciji povezanoj sa ulceroznim kolitisom dok je u grupi koja je primala placebo takvom zahvatu bilo podvrgnuto 0,6% (2/319).

Tokom 44 nedelje kliničkog ispitivanja UNIFI-M, procenat ispitanika koji su bili hospitalizovani zbog ulceroznog kolitisa je bio značajno niži kod ispitanika u obe grupe koja je primala ustekinumab (2,0%, 7/348) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (5,7%, 10/175). Tokom 44 nedelje, hirurškim intervencijama povezanim sa ulceroznim kolitisom bio je podvrgnut manji broj ispitanika na terapiji ustekinumabom (0,6%; 2/348) nego u grupi koja je primala placebo (1,7%; 3/175).

Imunogenost

Antitela na ustekinumab mogu se razviti tokom terapije ustekinumabom i većina njih je neutrališuća. Stvaranje anti-ustekinumab antitela je udruženo sa povećanim klirensom kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, pri čemu nije uočena smanjena efikasnost. Ne postoji očigledna povezanost između postojanja anti-ustekinumab antitela i pojave reakcije na mestu primene injekcije.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja ustekinumaba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod pedijatrijske populacije).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon preporučene intravenske doze indukcione terapije, medijana maksimalne koncentracije ustekinumaba u serumu, zabeležene 1 sat nakon infuzije, bila je 126,1 mikrograma/mL kod pacijenata sa Kronovom bolešću i 127,0 mikrograma/mL kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom.

Distribucija

Medijana volumena distribucije tokom terminalne faze (V_z), a nakon jednokratne intravenske primene leka kod pacijenata sa psorijazom, u opsegu je od 57 do 83 mL/kg.

Biotransformacija

Tačan metabolički put ustekinumaba nije poznat.

Eliminacija

Medijana sistemskog klirensa (CL) nakon jednokratne intraveske primene leka kod pacijenata sa psorijazom kretala se u opsegu od 1,99 do 2,34 mL/dan/kg. Medijana poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) ustekinumaba iznosila je približno 3 nedelje kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, Kronovom bolešću, psorijazom i/ili psorijaznim artritisom, u opsegu od 15 do 32 dana tokom svih kliničkih ispitivanja terapije psorijaze i psorijaznog artritisa.

Linearnost doze

Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i PIK) povećala se približno proporcionalno dozi nakon jednokratne intravenske primene u doznom opsegu od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg.

Posebne grupe pacijenata

Ne postoje farmakokinetički podaci kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega i jetre.

Nisu sprovedena posebna ispitivanja sa intravenskom primenom ustekinumaba kod starijih ili pedijatrijskih pacijenata.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, na varijabilnost klirensa ustekinumaba uticala je telesna masa, nivo albumina u serumu, pol, kao i status antitela na ustekinumab, dok je telesna masa bila glavna kovarijanta koja je imala uticaja na volumen distribucije. Uz to, kod Kronove bolesti klirens je pod uticajem C-reaktivnog proteina, statusa neuspeha primene TNF antagonista i rase (Azijati naspram ostalih). Uticaj navedenih kovarijabli bio je unutar $\pm 20\%$ tipične ili referentne vrednosti odgovarajućeg farmakokinetičkog parametra, pa nije potrebna korekcija doze za ove kovarijable. Istovremena primena imunomodulatora nije imala značajan uticaj na raspoloživost ustekinumaba.

Regulacija enzima CYP450

Efekti IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450 procenjivani su *in vitro* u ispitivanju na humanim hepatocitima, u kome je utvrđeno da IL-12 i/ili IL-23, u koncentracijama od 10 nanograma/mL, nisu menjali aktivnost humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; videti odeljak 4.5.).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude (npr. toksičnost na organe) na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući i procenu bezbednosne farmakologije. U ispitivanjima razvojne i reproduktivne toksičnosti na makaki

majmunima, nisu zabeležena neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka, kao ni defekti na rođenju, ni razvojna toksičnost. Nisu zabeležena neželjena dejstva na fertilitet kod ženki, koristeći analogna antitela za IL-12/23 kod miševa.

Nivoi doza u ispitivanjima na životinjama bili su približno 45 puta veći od najveće ekvivalentne doze koja je namenjena za lečenje pacijenata sa psorijazom, i rezultirali su više od 100 puta većim maksimalnim koncentracijama u serumu kod majmuna nego kod ljudi.

Ispitivanja karcinogenosti ustekinumaba nisu sprovedena, usled nedostatka odgovarajućeg modela za antitela bez ukrštene reaktivnosti za IL-12/23 p40 glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

dinatrijum-edetat, dihidrat
L-histidin
L-histidin-monohidrohlorid, monohidrat
L-metionin
polisorbat 80
saharoza
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Budući da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima. Lek Stelara se sme razblaživati samo sa rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%). Lek Stelara se ne sme primenjivati istovremeno u istoj intravenskoj liniji sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.
Ne zamrzavati.

Lek je nakon razblaživanja u fizičko-hemijskom pogledu stabilan u periodu do 8 sati na temperaturi od 15-25 °C.

S mikrobiološke tačke gledišta, osim ako metoda razblaživanja ne isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lek se mora primeniti odmah. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja tokom primene su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tip I) zapremine 30 mL zatvorena obloženim čepom od butilgume, koja sadrži 26 mL koncentrata za rastvor za infuziju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor u bočici ne treba mućkati. Potrebno je rastvor vizuelno pregledati kako bi se uočile čestice ili promena boje, pre primene leka. Rastvor je bistar, bezbojan, do blago žut. Lek ne treba koristiti ukoliko je rastvor promenio boju ili je zamućen, ili ukoliko su uočljive strane čestice.

Razblaživanje

Lek Stelara, koncentrat za rastvor za infuziju mora razblažiti i pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptični postupak.

1. Izračunajte dozu i broj bočica leka Stelara koje su potrebne na osnovu telesne mase pacijenta (videti odeljak 4.2, Tabela 1). Jedna bočica leka Stelara sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 mL koncentrata za rastvor za infuziju. Koristite samo cele bočice leka Stelara.
2. Izvucite i uklonite zapreminu rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) iz infuzione boce od 250 mL, koja je jednaka zapremini leka Stelara koja će se dodati (uklonite 26 mL rastvora natrijum-hlorida za svaku bočicu leka Stelara koja Vam je potrebna, za 2 bočice - uklonite 52 mL, za 3 bočice - uklonite 78 mL, za 4 bočice - uklonite 104 mL).
3. Izvucite 26 mL leka Stelara iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte u infuzionu bocu od 250 mL. Konačna zapremina u infuzionoj boci treba da bude 250 mL. Lagano promešajte.
4. Vizuelno pregledajte razblaženi rastvor pre primene. Nemojte koristiti ako uočite neprovidne čestice, promenu boje ili strane čestice.
5. Razblaženi rastvor primenite tokom vremena od najmanje jednog sata. Jednom kada je razblažen, potrebno je da infuzioni rastvor bude primenjen u roku od osam sati od razblaživanja u infuzionoj boci.
6. Koristite isključivo infuzioni set sa linijskim, sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom za vezanje proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Bočica leka je namenjena samo za jednokratnu upotrebu. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Omladinskih brigada 88B, Beograd – Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01863-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

12.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2023.