

1. NÁZOV LIEKU

STELARA 130 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ proti interleukínu (IL)-12/23, ktorá vzniká v myších myelómových bunkových líniiach použitím rekombinantnej DNA technológie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Crohnova choroba

STELARA je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo na terapiu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa – TNF α bola neadekvátne, alebo došlo k strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

STELARA je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo na biologickú terapiu bola neadekvátne, alebo došlo k strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

STELARA koncentrát na infúzny roztok je určená na podávanie pod vedením a dozorom lekárov, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Crohnovej choroby alebo ulceróznej kolitídy. STELARA koncentrát na infúzny roztok sa má použiť iba na intravenóznou indukčnú dávku.

Dávkovanie

Crohnova choroba a ulcerózna kolitída

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

Tabuľka 1 Úvodné intravenózne dávkovanie STELARY

Telesná hmotnosť pacienta v čase dávkovania	Odporúčaná dávka ^a	Počet injekčných liekoviek STELARY 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3

^a Približne 6 mg/kg

Prvá subkutánna dávka sa má podať v 8. týždni po intravenózne dávke. Dávkovanie nasledujúcich subkutánnych dávok, pozri časť 4.2 v SPC STELARA injekčný roztok (injekčná liekovka) a injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Starší ľudia (vo veku \geq 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek a pečene

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť STELARY v liečbe Crohnovej choroby alebo ulceróznej kolitídy u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

STELARA 130 mg je len na intravenózne podanie. Má sa podávať najmenej jednu hodinu. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky závažná aktívna infekcia (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. V klinických štúdiách sa pozorovali závažné bakteriálne, plesňové a vírusové infekcie u pacientov liečených STELAROU (pozri časť 4.8).

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

Pred začatím terapie STELAROU je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3). K liečbe latentnej infekcie tuberkulózy treba pristúpiť pred podaním STELARY. Antituberkulóznou terapiu treba takisto zvážiť pred začatím liečby STELAROU u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v minulosti, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby. U pacientov užívajúcich STELARU treba počas liečby a po nej starostlivo sledovať známky a symptómy aktívnej tuberkulózy.

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

Malignity

Imunosupresíva ako ustekinumab majú potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. U niektorých pacientov, ktorí dostávali v klinických skúšaní STELARU, sa rozvinuli kutánne a nekutánne malignity (pozri časť 4.8).

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie, do ktorých by boli zaradení pacienti s anamnézou malignity alebo pacienti, u ktorých by liečba pokračovala, ak u nich počas terapie STELAROU došlo k vzniku malignity. Preto je potrebné starostlivo zvažovať použitie STELARY u týchto pacientov.

U všetkých pacientov, predovšetkým u pacientov starších ako 60 rokov, u pacientov s predĺženou imunosupresívnou liečbou v anamnéze alebo u pacientov s liečbou PUVA v anamnéze, je potrebné sledovať objavenie nemelanómovej rakoviny kože (pozri časť 4.8).

Systémové a respiračné reakcie z precitlivenosti

Systémové

V postmarketingovom sledovaní boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, v niektorých prípadoch niekoľko dní po liečbe. Vyskytla sa anafylaxia a angioedém. Ak sa vyskytne anafylaktická alebo iná závažná reakcia z precitlivenosti, je potrebné pristúpiť k náležitej liečbe a STELARU vysadiť (pozri časť 4.8).

Respiračné

Počas používania ustekinumabu po schválení boli hlásené prípady alergickej alveolitídy, eozinofilnej pneumónie a neinfekčnej organizujúcej sa pneumónie. Klinické prejavy zahŕňali kašeľ, dyspnoe a intersticiálne infiltráty po podaní jednej až troch dávok. Závažné dôsledky zahŕňali respiračné zlyhanie a predĺženú hospitalizáciu. Zlepšenie bolo hlásené po ukončení podávania ustekinumabu a v niektorých prípadoch tiež po podaní kortikosteroidov. V prípade, že bola vylúčená infekcia a diagnóza bola potvrdená, ukončíte liečbu ustekinumabom a začnite vhodnú liečbu (pozri časť 4.8).

Očkovania

Odporúča sa nepodávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) súčasne so STELAROU. Špeciálne klinické štúdie s účasťou pacientov, ktorí nedávno dostali živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny, sa neuskutočnili. K dispozícii nie sú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených STELAROU. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia STELAROU nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Indikujúci lekári sa majú oboznámiť so súhrnmi charakteristických vlastností lieku pre špecifické vakcíny pre podrobnejšie informácie a pokyny o súbežnom používaní imunosupresív po očkovaní.

Pacienti liečení STELAROU môžu súbežne dostať inaktivované alebo mŕtve vakcíny.

Dlhodobá liečba STELAROU nepotláča humorálnu imunitnú odpoveď na pneumokokovú polysacharidovú alebo tetanovú vakcínu (pozri časť 5.1).

Súbežná imunosupresívna liečba

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť STELARY v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELARY. V štúdiách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELARY. Je potrebné starostlivo zvážiť súbežné podávanie iných imunosupresív a STELARY alebo prechod na túto terapiu z iného imunosupresívneho biologického liečiva (pozri časť 4.5).

Imunoterapia

STELARA sa nehodnotila u pacientov, ktorí podstúpili alergénovú imunoterapiu. Nie je známe, či STELARA môže mať vplyv na alergénovú imunoterapiu.

Vážne ochorenia kože

U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída (pozri časť 4.8). U pacientov s ložiskovou psoriázou sa môže v rámci prirodzeného priebehu ich ochorenia vyskytnúť erythrodermálna psoriáza s príznakmi, ktoré môžu byť klinicky na nerozoznanie od

exfoliatívnej dermatitídy. V rámci sledovania psoriázy u pacienta si majú lekári pozorne všimnúť príznaky erythrodermálnej psoriázy alebo exfoliatívnej dermatitídy. Ak sa tieto príznaky objavia, má sa začať vhodná liečba. Liečba STELAROU sa má ukončiť, ak existuje podozrenie na reakciu na liek.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

U pacientov starších ako 65 rokov, ktorí dostávali STELARU, sa v klinických štúdiách so schválenými indikáciami nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti v porovnaní s mladšími pacientmi; počet pacientov starších ako 65 rokov však nie je dostatočný na to, aby sa dalo určiť, či odpovedajú na liečbu odlišne ako mladší pacienti. Keďže sa vo všeobecnosti u starších pacientov vyskytujú infekcie vo vyššej miere, liečbe tejto skupiny pacientov treba venovať zvýšenú pozornosť.

Obsah sodíka

STELARA obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. STELARA sa však riedi v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Toto sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka (pozri časť 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé vakcíny sa nesmú podávať súčasne so STELAROU (pozri časť 4.4).

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. V populačných farmakokinetických analýzach klinických štúdií fázy 3 sa skúmal účinok najčastejšie používaných súčasne podávaných liekov u pacientov so psoriázou (vrátane paracetamolu, ibuprofénu, kyseliny acetylsalicylovej, metformínu, atorvastatínu, levotyroxínu) na farmakokinetiku ustekinumabu. Nezistili sa žiadne náznaky interakcie s týmito súčasne podávanými liekmi. Daná analýza vychádzala zo základu, že najmenej 100 pacientov (> 5 % sledovanej populácie) dostávalo súbežnú liečbu týmito liekmi počas najmenej 90 % z času trvania štúdie. Farmakokinetika ustekinumabu nebola ovplyvnená súbežným užívaním MTX, NSAID, 6-merkaptopurínu, azatioprínu a perorálnych kortikosteroidov u pacientov so psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou alebo predchádzajúcou expozíciou anti-TNF α látkam u pacientov so psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou alebo expozíciou biologikám (t. j. anti-TNF α látky a/alebo vedolizumab) u pacientov s ulceróznou kolitídou.

Výsledky štúdie *in vitro* nenaznačujú potrebu úpravy dávky u pacientov, ktorí užívajú zároveň substráty CYP450 (pozri časť 5.2).

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť STELARY v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELARY. V štúdiách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELARY (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 15 týždňov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití ustekinumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri 5.3). Z dôvodu bezpečnosti sa neodporúča užívať STELARU počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ustekinumab vylučuje do ľudského materského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa zistilo vylučovanie do materského mlieka v malom množstve. Nie je známe, či sa ustekinumab po požití systémovo absorbuje. Vzhľadom na potenciál pre vznik nežiaducich reakcií spôsobených ustekinumabom u dojčiat je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe, alebo či prerušiť terapiu STELAROU so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos terapie pre pacientku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 5 %) v kontrolovaných obdobiach klinických štúdií psoriázy, psoriatickej artritídy, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy s ustekinumabom u dospelých boli nazofaryngitída a bolesť hlavy. Väčšinou sa považovali za ľahké a nevyžadovali si prerušenie liečby v štúdií. Najzávažnejšia nežiaduca reakcia, ktorá bola hlásená pre STELARU, je závažná reakcia z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.4). Celkový bezpečnostný profil bol u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nižšie uvedené údaje o bezpečnosti odzrkadľujú expozíciu ustekinumabu u dospelých v 14 štúdiách fázy 2 a 3 s účasťou 6 709 pacientov (4 135 so psoriázou a/alebo psoriatickou artritídou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 825 s ulceróznou kolitídou). Toto zahŕňa expozíciu STELARE v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií počas najmenej 6 mesiacov alebo 1 roka (4 577 a 3 253 pacientov v tomto poradí so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou) a expozíciu počas najmenej 4 alebo 5 rokov (1 482 a 838 pacientov so psoriázou, v tomto poradí).

Tabuľka 2 obsahuje zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na psoriázu, psoriatickú artritídu, Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu u dospelých, ako aj nežiaducich účinkov hlásených z postmarketingových skúseností. Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia: nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté: infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, sinusitída Menej časté: celulitída, infekcia zubov, herpes zoster, infekcia dolných dýchacích ciest, vírusová infekcia horných dýchacích ciest, vulvovaginálna mykotická infekcia
Poruchy imunitného systému	Menej časté: reakcie z precitlivenosti (vrátane vyrážky, žihľavky) Zriedkavé: závažné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie, angioedému)
Psychické poruchy	Menej časté: depresia

Poruchy nervového systému	Časté: závraty, bolesti hlavy Menej časté: ochrnutie tváre
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: orofaryngeálna bolesť Menej časté: upchaný nos Zriedkavé: alergická alveolitída, eozinofilná pneumónia Veľmi zriedkavé: Organizujúca sa pneumónia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: hnačka, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: svrbenie Menej časté: pustulárna psoriáza, odlupovanie kože, akné Zriedkavé: exfoliatívna dermatitída, hypersenzitívna vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: bolesti chrbta, myalgia, artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté: únava, erytém v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste podania injekcie Menej časté: reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane hemorágie, hematómu, zatvrdnutia, opuchu a svrbenia), asténia

* Pozri časť 4.4, Systémové a respiračné reakcie z precitlivenosti.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou bola miera prípadov infekcie alebo závažnej infekcie podobná medzi pacientmi liečenými ustekinumabom a pacientmi, ktorí dostávali placebo. V placebom kontrolovanej časti týchto klinických štúdií bola miera prípadov infekcie 1,36 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom a 1,34 u pacientov dostávajúcich placebo. Závažné infekcie sa vyskytli v miere 0,03 na pacientorok sledovania v skupine chorých, ktorým sa podával ustekinumab (30 závažných infekcií z 930 pacientorokov sledovania), a 0,03 v skupine chorých dostávajúcich placebo (15 závažných infekcií z 434 pacientorokov sledovania) (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou, ktoré predstavujú 11 581 pacientorokov expozície u 6 709 pacientov, bol medián sledovania 1,0 roka; 1,1 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami, 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou a 1,0 roka pre štúdie s ulceróznou kolitídou. Miera prípadov infekcií bola 0,91 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom a miera závažných infekcií bola 0,02 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom (199 závažných infekcií z 11 581 pacientorokov sledovania) a k hláseným závažným infekciám patrili pneumónia, análny absces, celulitída, divertikulitída, gastroenteritída a vírusové infekcie.

V klinických štúdiách u pacientov s latentnou tuberkulózou, ktorí boli súčasne liečení izoniazidom, sa tuberkulóza nerozvinula.

Malignity

V placebom kontrolovanej časti klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou bol výskyt malignít s výnimkou nemelanómových kožných nádorov 0,11 na 100 pacientorokov sledovania u chorých liečených ustekinumabom (1 pacient z 929 pacientorokov sledovania) v porovnaní s 0,23 u pacientov, ktorí dostávali placebo (1 pacient zo 434 pacientorokov sledovania). Výskyt nemelanómových kožných nádorov bol 0,43 na 100 pacientorokov sledovania u chorých liečených ustekinumabom (4 pacienti z 929 pacientorokov sledovania) v porovnaní s 0,46 u pacientov dostávajúcich placebo (2 pacienti z 433 pacientorokov sledovania).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou, ktoré predstavujú 11 561 pacientorokov expozície u 6 709 pacientov, bol medián sledovania 1,0 roka; 1,1 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami, 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou a 1,0 roka pre štúdie s ulceróznou kolitídou. Malignity s výnimkou nemelanómovej rakoviny kože boli hlásené u 62 pacientov z 11 561 pacientorokov sledovania (incidencia 0,54 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom). Výskyt malignít hlásených u pacientov liečených ustekinumabom bol porovnateľný s výskytom predpokladaným v bežnej populácii (štandardizovaná miera incidencie = 0,93 [95 % interval spoľahlivosti: 0,71; 1,20], upravené podľa veku, pohlavia a rasy). Najčastejšie pozorované malignity, iné ako nemelanómová rakovina kože, boli rakovina prostaty, rakovina kolorekta, melanóm a rakovina prsníka. Incidencia nemelanómovej rakoviny kože bola 0,49 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom (56 pacientov z 11 545 pacientorokov sledovania). Pomer pacientov s bazocelulárnym verzus skvamocelulárnym karcinómom kože (3 : 1) je porovnateľný s pomerom predpokladaným vo všeobecnej populácii (pozri časť 4.4).

Reakcie z precitlivosti a reakcie na infúziu

V úvodných (indukčných) štúdiách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou neboli po jednorazovej intravenózne dávke hlásené žiadne prípady anafylaxie ani iných závažných reakcií súvisiacich s infúziou. V týchto štúdiách 2,2 % zo 785 placebom liečených pacientov a 1,9 % zo 790 pacientov liečených odporúčanou dávkou ustekinumabu hlásilo nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli počas infúzie alebo do jednej hodiny od nej.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 6 rokov a starší s ložiskovou psoriázou

Bezpečnosť ustekinumabu bola sledovaná v dvoch štúdiách fázy 3 u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Prvá štúdia skúmala 110 pacientov vo veku 12 až 17 rokov liečených počas až 60 týždňov a druhá štúdia skúmala 44 pacientov vo veku 6 až 11 rokov liečených počas až 56 týždňov. Vo všeobecnosti boli nežiaduce udalosti hlásené v týchto dvoch štúdiách s údajmi o bezpečnosti do až 1 roka podobné ako udalosti pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa podávali intravenózne jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek známky alebo symptómy nežiaducich účinkov a bezodkladne začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ , ktorá sa viaže so špecificitou na spoločnú p40 podjednotku proteínu humánných cytokínov interleukín (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje bioaktivitu humánných IL-12 a IL-23 tak, že zabraňuje p40 naviazať sa na receptor proteínu IL-12R β 1 s expresiou na povrchu imunitných buniek. Ustekinumab sa nemôže viazať na IL-12 alebo IL-23, ktoré sa už naviazali na bunkové povrchové receptory IL-12R β 1. Je preto nepravdepodobné, že by ustekinumab mohol prispievať ku komplementácii alebo cytotoxicite buniek s receptormi IL-12 a/alebo IL-23. IL-12 a IL-23 sú heterodimerické cytokíny vylučované bunkami aktivovanými antigénmi, ako sú makrofágy a dendritické bunky, a oba cytokíny sa podieľajú na imunitnej funkcii; IL-12 aktivuje „prirodzených zabíjačov“ (NK, z angl. natural killer) bunky a vedie k diferenciacii CD4+ T buniek smerom k fenotypu Th1 (T helper 1), IL-23 aktivuje dráhu Th17 (T helper 17). Neprimerané regulovanie IL 12 a IL 23 sa však spájalo s imunitou sprostredkovanými ochoreniami, ako napríklad psoriáza, psoriatická artritída, Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

Naviazaním na spoločnú p40 podjednotku IL-12 a IL-23 môže ustekinumab vyvíjať svoj klinický účinok na psoriázu, psoriatickú artritídu, Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu prostredníctvom prerušenia cytokínových dráh Th1 a Th17, ktoré sú dôležité pre patológiu týchto ochorení.

U pacientov s Crohnovou chorobou viedla liečba ustekinumabom k zníženiu hodnôt zápalových markerov vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu počas indukčnej fázy. Toto zníženie sa počas udržiavacej fázy zachovalo. Hodnoty CRP boli hodnotené počas predĺženej štúdie a zníženie pozorované počas udržiavacej fázy sa zachovalo do 252. týždňa.

U pacientov s ulceróznou kolitídou viedla liečba ustekinumabom k zníženiu hodnôt zápalových markerov vrátane CRP a fekálneho kalprotektínu počas indukčnej fázy, ktoré sa zachovalo počas udržiavacej fázy a predĺženej štúdie do 92. týždňa.

Imunizácia

V priebehu dlhodobého predĺženia druhej štúdie psoriázy (PHOENIX 2) došlo u dospelých pacientov liečených STELAROU najmenej 3,5 roka k podobným protilátkovým odpovediam na pneumokokovú polysacharidovú ako aj na tetanovú vakcínu, ako u sledovanej skupiny s nesystematicky liečenou psoriázou. Podobné podiely dospelých pacientov rozvinuli ochranné hladiny anti-pneumokokových a anti-tetanových protilátok a titre protilátok boli u pacientov liečených STELAROU a u sledovaných pacientov podobné.

Klinická účinnosť

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných multicentrických štúdiách u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (skóre CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývoj predstavovali dve 8-týždňové indukčné štúdie s intravenóznym podaním (UNITI-1 a UNITI-2), po ktorých nasledovala 44 týždňov trvajúca randomizovaná štúdia so subkutánnym podávaním (IM-UNITI), sledujúca udržanie účinku u pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v indukčných štúdiách, čo celkovo predstavovalo 52 týždňov liečby.

Indukčné štúdie zahŕňali 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch indukčných štúdiách bol podiel jedincov s klinickou odpoveďou (definovanou ako zníženie skóre CDAI o ≥ 100 bodov) v 6. týždni. V oboch štúdiách boli údaje o účinnosti zbierané a analyzované až do 8. týždňa. Súbežné dávky perorálnych kortikosteroidov, imunomodulátorov, aminosalicylátov a antibiotík boli povolené a 75 % pacientov naďalej dostávalo najmenej jeden z týchto liekov. V oboch štúdiách boli pacienti randomizovaní na jednorazové intravenózne podanie buď odporúčanej odstupňovanej dávky približne 6 mg/kg (pozri tabuľku 1, časť 4.2), fixnej dávky 130 mg ustekinumabu alebo placebo v 0. týždni.

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

predchádzajúcich anti-TNF α terapiách. V tejto štúdií 29,1 % pacientov nedosiahlo dostačujúcu úvodnú odpoveď (primárni non-respondéri), 69,4 % odpovedalo, ale odpoveď neudržalo (sekundárni non-respondéri) a 36,4 % netolerovalo anti-TNF α terapiu.

Pacienti v UNITI-2 zlyhali aspoň na jednej konvenčnej terapii, vrátane kortikosteroidov alebo imunomodulátorov, a buď predtým nedostali anti-TNF- α terapiu (68,6 %), alebo anti-TNF α terapiu predtým dostali, ale na nej nezlyhali (31,4 %).

V oboch štúdiách UNITI-1 a UNITI-2 bol významne vyšší podiel pacientov s klinickou odpoveďou a remisiou v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 3). Klinická odpoveď a remisia boli významné už od 3. týždňa u pacientov liečených ustekinumabom a ďalej sa zlepšovali do 8. týždňa. V týchto indukčných štúdiách bola účinnosť vyššia a lepšie udržateľná v skupine s odstupňovanou dávkou v porovnaní so skupinou so 130 mg dávkou, a preto sa odstupňované dávkovanie odporúča pre intravenóznú indukčnú dávku.

Tabuľka 3: Indukcia klinickej odpovede a remisie v UNITI-1 a UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Odporúčaná dávka ustekinumabu N = 249	Placebo N = 209	Odporúčaná dávka ustekinumabu N = 209
Klinická remisia, 8. týždeň	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinická odpoveď (100 bodov), 6. týždeň	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinická odpoveď (100 bodov), 8. týždeň	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
Odpoveď 70 bodov, 3. týždeň	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
Odpoveď 70 bodov, 6. týždeň	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150; klinická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre CDAI minimálne o 100 bodov alebo ako stav klinickej remisie.

Odpoveď 70 bodov je definovaná ako zníženie skóre CDAI minimálne o 70 bodov.

* Zlyhania na anti-TNF α

** Zlyhania na konvenčných terapiách

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržiavacia štúdiá (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 100 bodov v 8. týždni indukcie s ustekinumabom v štúdiách UNITI-1 a UNITI-2. Pacienti boli randomizovaní na subkutánny udržiavací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov, 90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov alebo placebo počas 44 týždňov (odporúčané udržiavacie dávkovanie, pozri časť 4.2 v SPC STELARA injekčný roztok (injekčná liekovka) a injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke).

Významne vyššie podiely pacientov udržali klinickú remisiu a odpoveď v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní so skupinou s placebom v 44. týždni (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Udržanie klinickej odpovede a remisie v IM-UNITI (44. týždeň; 52 týždňov od podania indukčnej dávky)

	Placebo*	90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov N = 129 [†]
Klinická remisia	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpoveď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remisia bez kortikosteroidov	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remisia u pacientov:			

v remisii na začiatku udržiavacej liečby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
ktorí boli zaradení zo štúdie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
ktorí neboli doteraz liečení anti-TNF α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
ktorí pristúpili zo štúdie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150; klinická odpoveď je definovaná ako zníženie CDAI minimálne o 100 bodov alebo ako stav klinickej remisie.

* Skupina s placebom sa skladala z pacientov, ktorí odpovedali na ustekinumab a boli randomizovaní na placebo na začiatku udržiavacej liečby.

† Pacienti so 100 bodovou klinickou odpoveďou na ustekinumab na začiatku udržiavacej liečby.

‡ Pacienti, ktorí zlyhali na konvenčnej terapii, ale nie na anti-TNF α terapii.

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálne významné (p < 0,05)

V IM-UNITI, 29 zo 129 pacientov si neudržalo odpoveď na ustekinumab, keď boli liečení každých 12 týždňov a mali povolenú úpravu dávky tak, aby dostávali ustekinumab každých 8 týždňov. Strata odpovede bola definovaná ako skóre CDAI \geq 220 bodov a zvýšenie o 100 bodov oproti skóre CDAI pri vstupe do štúdie. U týchto pacientov bola klinická remisia dosiahnutá v prípade 41,4 % pacientov 16 týždňov po úprave dávky.

Pacienti, ktorí nezaznamenali klinickú odpoveď na indukciu ustekinumabu v 8. týždni indukčných štúdií UNITI-1 a UNITI-2 (476 pacientov), boli zaradení do nerandomizovanej časti udržiavacej štúdie (IM-UNITI) a dostávali celý čas 90 mg subkutánnu injekciu ustekinumabu. O osem týždňov neskôr dosiahlo 50,5 % pacientov klinickú odpoveď a pokračovalo v užívaní udržiavacieho dávkovania každých 8 týždňov; spomedzi týchto pacientov s pokračujúcim udržiavacím dávkovaním si väčšina udržala odpoveď (68,1 %) a dosiahla remisiu (50,2 %) v 44. týždni, t. j. v podieloch, ktoré boli podobné ako u pacientov, ktorí pôvodne odpovedali na indukciu ustekinumabu.

Zo 131 pacientov, ktorí odpovedali na indukciu ustekinumabu a boli randomizovaní do skupiny s placebom na začiatku udržiavacej štúdie, 51 následne stratilo odpoveď a dostávalo 90 mg ustekinumabu subkutánne každých 8 týždňov. Väčšina pacientov, ktorá stratila odpoveď a vrátila sa k ustekinumabu tak urobila do 24 týždňov od indukčnej infúzie. Z týchto 51 pacientov 70,6 % dosiahlo klinickú odpoveď a 39,2 % dosiahlo klinickú remisiu 16 týždňov po podaní prvej subkutánnej dávky ustekinumabu.

V IM-UNITI boli pacienti, ktorí dokončili štúdiu až do 44. týždňa, vhodní na pokračovanie v liečbe v predĺženej štúdiu. Spomedzi 718 pacientov, ktorí boli zaradení a liečení v predĺženej štúdiu, boli klinická remisia a odpoveď zvyčajne udržané do 252. týždňa u pacientov, ktorí zlyhali na TNF terapiách ako aj u tých, ktorí zlyhali na konvenčných terapiách.

V predĺžení tejto štúdie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká po 5 rokoch liečby u pacientov s Crohnovou chorobou.

Endoskopia

V podštúdiu sa hodnotil endoskopický vzhľad sliznice u 252 pacientov s vhodnou východiskovou endoskopickou aktivitou ochorenia. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena oproti východiskovému skóre SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), zloženému skóre hodnotiacemu 5 ileo-kolonických segmentov na prítomnosť/veľkosť vredov, podiel povrchu sliznice pokrytej vredmi, podiel povrchu sliznice postihnutej akýmikoľvek inými léziami a prítomnosť/typ zúženia/striktúr. V 8. týždni bola po jednorazovej intravenózne indukčnej dávke zmena v SES-CD skóre väčšia v skupine s ustekinumabom (n = 155, priemerná zmena = -2,8) ako v skupine s placebom (n = 97, priemerná zmena = -0,7, p = 0,012).

Odpoveď fistuly

V podskupine pacientov so secernujúcou fistulou v úvode (8,8 %; n = 26), 12/15 (80 %) ustekinumabom liečených pacientov dosiahlo odpoveď fistuly v priebehu 44 týždňov (definovaná ako

≥ 50 % zníženie oproti východiskovému stavu v indukčnej štúdií v počte secernujúcich fistúl) v porovnaní s 5/11 (45,5 %) dostávajúcimi placebo.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola posúdená na základe dotazníkov Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) a SF-36. V 8. týždni prejavovali pacienti dostávajúci ustekinumab štatisticky významne väčšie a klinicky významnejšie zlepšenia na celkovom skóre IBDQ a SF-36 Mental Component Summary Score v oboch štúdiách UNIFI-1 a UNIFI-2, a SF-36 Physical Component Summary Score v UNIFI-2, pri porovnaní s placebom. Tieto zlepšenia boli všeobecne lepšie udržateľné u pacientov liečených ustekinumabom v štúdií IM-UNIFI až do 44. týždňa pri porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím bolo všeobecne udržané počas predĺženia do 252. týždňa.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných, multicentrických štúdiách u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2). Program klinického vývoja pozostával z jednej indukčnej štúdie s intravenóznym podávaním lieku (označovanej ako UNIFI-I) s liečbou do 16 týždňov, po ktorej nasledovala 44-týždňová randomizovaná udržiavacia štúdia so subkutánnym podávaním lieku a s vysadením lieku (ďalej len UNIFI-M), ktorá predstavovala najmenej 52 týždňov liečby.

Výsledky účinnosti prezentované pre UNIFI-I a UNIFI-M boli založené na centrálnom prehľade endoskopických vyšetrení.

Štúdia UNIFI-I zahŕňala 961 pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom pre indukčnú štúdiu bol podiel pacientov v klinickej remisii v týždni 8. Pacienti boli randomizovaní na jedno intravenózne podanie odporúčanej odstupňovanej dávky približne 6 mg/kg (pozri tabuľku 1, časť 4.2), fixnej dávky 130 mg ustekinumabu alebo placebo v týždni 0.

Boli povolené súbežné dávky perorálnych kortikosteroidov, imunomodulátorov a aminosalicylátov a 90 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov. U pacientov zaradených do štúdie musela zlyhať konvenčná liečba (kortikosteroidy alebo imunomodulátory) alebo aspoň jeden biologický liek (antagonista TNF α a/alebo vedolizumab). U 49 % pacientov zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba (94 % z nich bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby). U 51 % pacientov zlyhala biologická liečba alebo ju netolerovali. U približne 50 % pacientov zlyhala najmenej 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba (48 % z nich bolo primárni non-respondéri) a u 17 % zlyhala najmenej 1 anti-TNF α liečba a vedolizumab.

V týždni 8 bol v štúdií UNIFI-I významne vyšší podiel pacientov v klinickej remisii v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 5). Už v týždni 2 pri najskoršej plánovanej návšteve v rámci štúdie a pri každej nasledujúcej návšteve vyšší podiel pacientov s ustekinumabom nemal rektálne krvácanie alebo dosiahol normálnu frekvenciu stolíc v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Významné rozdiely v čiastkovom Mayo skóre a symptomatickej remisii boli pozorované medzi ustekinumabom a placebom už v týždni 2.

Účinnosť bola vyššia v skupine s odstupňovanou dávkou (6 mg/kg) v porovnaní so skupinou so 130 mg dávkou vo vybraných koncových ukazovateľoch, a preto je odstupňované dávkovanie odporúčanou intravenóznou indukčnou dávkou.

Tabuľka 5: Zhrnutie kľúčových výsledkov účinnosti v štúdií UNIFI-I (týždeň 8)

	Placebo N = 319	Odporúčaná dávka ustekinumabu[†] N = 322
Klinická remisia*	5 %	16 % ^a
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c

U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
U pacientov, u ktorých zlyhal TNF a vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinická odpoveď [§]	31 %	62 %
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická terapia	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
U pacientov, u ktorých zlyhal TNF a vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Zhojenie sliznice [†]	14 %	27 %
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická terapia	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatická remisia [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinovaná symptomatická remisia a zhojenie sliznice [‡]	8 %	21 % ^b

[£] Infúzna dávka ustekinumabu s použitím dávkovacieho režimu založeného na hmotnosti špecifikovaného v *tabuľke 1*.

* Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 body a žiadne jednotlivé podskóre ≥ 1.

§ Klinická odpoveď je definovaná ako pokles Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám o ≥ 30 % a ≥ 3 body a zároveň pokles podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

¥ TNF α antagonist a/alebo vedolizumab.

† Zhojenie sliznice je definované ako endoskopické Mayo podskóre 0 alebo 1.

‡ Symptomatická remisia je definovaná ako Mayo podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a podskóre rektálneho krvácania 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remisia a zhojenie sliznice sú definované ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1, podskóre rektálneho krvácania 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1.

^a p < 0,001

^b Nominálne významné (p < 0,001)

^c Nominálne významné (p < 0,05)

Štúdia UNIFI-M hodnotila 523 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď pri jednorazovom i.v. podaní ustekinumabu v štúdiu UNIFI-I. Pacienti boli randomizovaní na subkutánny udržiavací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov, 90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov alebo placebo počas 44 týždňov (pre odporúčané udržiavacie dávkovanie pozri časť 4.2 SPC STELARA injekčný roztok (liekovka) a injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke).

V týždni 44 bol v oboch skupinách liečených ustekinumabom významne vyšší podiel pacientov v klinickej remisii v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Súhrn hlavných meradiel účinnosti v štúdiu UNIFI-M (týždeň 44; 52 týždňov od podania indukčnej dávky)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov N = 176	90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov N = 172
Klinická remisia**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
U pacientov, u ktorých zlyhal TNF a vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Udržanie klinickej odpovede do týždňa 44 [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d

U pacientov, u ktorých zlyhal TNF a vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Zhojenie sliznice [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Udržanie klinickej remisie do týždňa 44 [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Klinická remisia bez kortikosteroidov [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Dlhodobá remisia ^l	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatická remisia [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinovaná symptomatická remisia a zhojenie sliznice [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Po odpovedi na i.v. ustekinumab.

** Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 body a žiadne jednotlivé podskóre ≥ 1.

§ Klinická odpoveď je definovaná ako pokles Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám o ≥ 30 % a ≥ 3 body a zároveň pokles podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

¥ TNF α antagonist a/alebo vedolizumab.

† Zhojenie sliznice je definované ako endoskopické Mayo podskóre 0 alebo 1.

£ Udržanie klinickej remisie do týždňa 44 je definované ako klinická remisia do týždňa 44 u pacientov v klinickej remisii na začiatku udržiavacej liečby.

€ Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako klinická remisia bez podávania kortikosteroidov v týždni 44.

l Dlhodobá remisia je definovaná ako čiastočná Mayo remisia pri ≥ 80 % všetkých návštev pred týždňom 44 a čiastočná Mayo remisia pri poslednej návšteve (týždeň 44).

‡ Symptomatická remisia je definovaná ako Mayo podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a podskóre rektálneho krvácania 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remisia a zhojenie sliznice sú definované ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1, podskóre rektálneho krvácania 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1.

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Nominálne významné (p < 0,001)

^d Nominálne významné (p < 0,05)

^e Nie je štatisticky významné

Priaznivý účinok ustekinumabu na klinickú odpoveď, hojenie slizníc a klinickú remisiu sa pozoroval pri indukčnej a udržiavacej liečbe pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba, ako aj u pacientov, u ktorých zlyhala aspoň jedna predchádzajúca liečba antagonistom TNF α vrátane pacientov bez primárnej odpovede na terapiu antagonistami TNF α . Priaznivý účinok sa pozoroval aj pri indukčnej liečbe pacientov, u ktorých zlyhala aspoň jedna predchádzajúca liečba antagonistami TNF α a vedolizumab, avšak počet pacientov v tejto podskupine bol príliš malý na to, aby sa dali vyvodiť konečné závery o priaznivom účinku v tejto skupine počas udržiavacej liečby.

Respondéri na indukčnú liečbu ustekinumabom v týždni 16

Pacienti liečení ustekinumabom, ktorí neodpovedali v týždni 8 štúdie UNIFI-I, dostali 90 mg s.c. ustekinumabu v týždni 8 (36 % pacientov). Z týchto pacientov 9 % pacientov, ktorí boli pôvodne randomizovaní na odporúčanú indukčnú dávku, dosiahlo klinickú remisiu a 58 % dosiahlo klinickú odpoveď v týždni 16.

Pacienti, ktorí nedosiahli po indukčnej dávke ustekinumabu klinickú odpoveď v týždni 8 štúdie UNIFI-I, ale dosiahli odpoveď v týždni 16 (157 pacientov), boli zaradení do nerandomizovanej časti štúdie UNIFI-M a naďalej dostávali udržiavacie dávky každých 8 týždňov; u týchto pacientov si väčšina (62 %) udržala odpoveď a 30 % dosiahlo remisiu v týždni 44.

Predĺženie štúdie

V UNIFI boli pacienti, ktorí dokončili štúdiu do 44. týždňa, vhodní na pokračovanie v liečbe v predĺženej štúdii. Spomedzi 588 pacientov, ktorí boli zaradení a liečení v predĺženej štúdii, bola symptomatická remisia udržaná do 92. týždňa u pacientov, ktorí zlyhali na konvenčnej terapii (ale nie na biologickej terapii) a u tých, ktorí zlyhali na biologickej terapii vrátane tých, ktorí zlyhali na anti-TNF terapii a terapii vedolizumabom.

V predĺžení tejto štúdie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká po 2 rokoch liečby u pacientov s ulceróznou kolitídou.

Endoskopická normalizácia

Endoskopická normalizácia bola definovaná ako endoskopické Mayo podskóre 0 a bola pozorovaná už v týždni 8 štúdie UNIFI-I. V týždni 44 štúdie UNIFI-M bola dosiahnutá u 24 % resp. 29 % pacientov liečených ustekinumabom každých 12 resp. 8 týždňov v porovnaní s 18 % pacientov v skupine s placebom.

Histologické a histo-endoskopické zhojenie slizníc

Histologické zhojenie (definované ako infiltrácia neutrofilov v < 5 % krýpt, bez deštrukcie a bez erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva) sa hodnotilo v týždni 8 štúdie UNIFI-I a v týždni 44 štúdie UNIFI-M. V týždni 8 po jednorazovej intravenózne indukčnej dávke významne vyššie podiely pacientov v odporúčanej dávkovej skupine dosiahli histologické zhojenie (36 %) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (22 %). V týždni 44 sa pozorovalo udržanie tohto účinku u významne vyššieho počtu pacientov s histologickým zhojením v skupine, ktorá dostávala ustekinumab každých 12 týždňov (54 %) resp. každých 8 týždňov (59 %), v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo (33 %).

Kombinovaný koncový ukazovateľ histo-endoskopického zhojenia sliznice definovaný ako stav, keď pacienti dosiahli zhojenia sliznice aj histologické zhojenie, sa hodnotil v týždni 8 štúdie UNIFI-I a v týždni 44 štúdie UNIFI-M. Pacienti liečení ustekinumabom v odporúčanej dávke preukázali významné zlepšenie v koncovom ukazovateli histo-endoskopického zhojenia sliznice v týždni 8 v skupine s ustekinumabom (18 %) v porovnaní so skupinou s placebom (9 %). V týždni 44 sa pozorovalo udržanie tohto účinku u významne vyššieho počtu pacientov s histo-endoskopickým zhojením sliznice v skupine, ktorá dostávala ustekinumab každých 12 týždňov (39 %) resp. každých 8 týždňov (46 %), v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo (24 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola hodnotená pomocou Dotazníka pre zápalové ochorenie čriev (IBDQ), dotazníkov SF-36 a EuroQoL-5D (EQ-5D).

V týždni 8 štúdie UNIFI-I pacienti liečení ustekinumabom vykazovali významne väčšie a klinicky významné zlepšenie celkového skóre IBDQ, EQ-5D a EQ-5D VAS, skóre súhrnnej hodnoty mentálnych komponentov SF-36 a skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF-36 v porovnaní s placebom. Tieto zlepšenia sa udržali u pacientov liečených ustekinumabom v štúdiu UNIFI-M až do týždňa 44. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím, merané pomocou IBDQ a SF-36, sa udržalo počas predĺženia až do 92. týždňa.

Pacienti, ktorí dostávali ustekinumab, mali významne väčšie zlepšenie v produktivite práce, ktoré sa prejavilo väčším znížením celkového obmedzenia v práci, aj v obmedzení aktivity hodnotenej podľa dotazníka WPAI-GH v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Hospitalizácie a operácie súvisiace s ulceróznou kolitídou (UC)

Do týždňa 8 štúdie UNIFI-I bol podiel pacientov hospitalizovaných v súvislosti s UC významne nižší u pacientov v skupine s odporúčanou dávkou ustekinumabu (1,6 %, 5/322) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (4,4 %, 14/319) a žiadny pacient nebol operovaný v súvislosti s UC spomedzi tých, ktorí dostávali ustekinumab v odporúčanej indukčnej dávke, v porovnaní s 0,6 % (2/319) pacientov v skupine s placebom.

Do týždňa 44 štúdie UNIFI-M sa pozoroval významne nižší počet hospitalizácií spojených s UC u pacientov v kombinovanej skupine s ustekinumabom (2,0 %, 7/348) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (5,7 %, 10/175). Nižší počet pacientov v skupine s ustekinumabom (0,6 %, 2/348) podstúpil do týždňa 44 operácie súvisiace s UC v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (1,7 %, 3/175).

Imunogenita

Počas liečby ustekinumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti ustekinumabu a väčšina z nich sú neutralizujúce protilátky. Tvorba protilátok proti ustekinumabu je spojená so zvýšeným klírensom ustekinumabu u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou. Nebola pozorovaná znížená účinnosť. Neexistuje jasná korelácia medzi prítomnosťou protilátok proti ustekinumabu a výskytom reakcií v mieste vpichu injekcie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ustekinumabom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní odporúčanej intravenózne indukčnej dávky bol medián maximálnej koncentrácie ustekinumabu v sére pozorovaný 1 hodinu po infúzii u pacientov s Crohnovou chorobou 126,1 µg/ml a u pacientov s ulceróznou kolitídou 127,0 µg/ml.

Distribúcia

Medián distribučného objemu počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní pacientom so psoriázou sa pohyboval v rozsahu od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformácia

Presná metabolická dráha ustekinumabu nie je známa.

Eliminácia

Medián systémového klírensu (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní sa u pacientov so psoriázou pohyboval v rozsahu od 1,99 do 2,34 ml/deň/kg. Medián polčasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu bol približne 3 týždne u pacientov s ulceróznou kolitídou, Crohnovou chorobou, psoriázou a/alebo psoriatickou artritídou, v rozsahu od 15 do 32 dní počas všetkých štúdií zameraných na psoriázu a psoriatickú artritídu.

Linearita dávky

U pacientov so psoriázou sa systémová expozícia ustekinumabu (C_{max} a AUC) zvyšovala proporcionálne v závislosti na dávke po jednorazovom intravenóznom podaní v rozsahu dávok od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetické údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie sú k dispozícii.

Neuskutočnili sa žiadne špeciálne štúdie s intravenóznym ustekinumabom so staršími ľuďmi alebo s pediatrickými pacientmi.

U pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou bola variabilita klírensu ustekinumabu ovplyvnená telesnou hmotnosťou, hladinou albumínu v sére, pohlavím a úrovňou protilátok proti ustekinumabu, pričom telesná hmotnosť bol hlavný kovariát ovplyvňujúci distribučný objem. Okrem toho pri Crohrovej chorobe bol klírens ovplyvnený C-reaktívnym proteínom, úrovňou zlyhania antagonistov TNF a rasou (ázijská rasa oproti neázijskej rase). Vplyv týchto kovariátov bol v rozmedzí $\pm 20\%$ typickej alebo referenčnej hodnoty príslušného PK parametra, takže úprava dávky nie je pre tieto kovariáty potrebná. Súbežné používanie imunomodulátorov nemalo významný vplyv na dispozíciu ustekinumabu.

Regulovanie enzýmov CYP450

Účinky IL-12 alebo IL-23 na reguláciu enzýmov CYP450 boli hodnotené v *in vitro* štúdií na ľudských hepatocytoch, čo preukázalo, že IL-12 a/alebo IL-23 v sérových koncentráciách 10 ng/ml nemenia aktivitu ľudských enzýmov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4; pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní a vývojovej a reprodukčnej toxicity, vrátane farmakologického hodnotenia bezpečnosti, neodhalili žiadne osobitné riziko (napr. orgánovej toxicity) pre ľudí. V štúdiách vývojovej a reprodukčnej toxicity na makakoch sa nepozorovali ani nežiaduce účinky na fertilitu samcov, ani vrodené chyby alebo vývojová toxicita. Takisto sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samíc pri použití analogickej protilátky proti IL-12/23 na myšiach.

Hladiny dávok v štúdiách na zvieratách boli približne až 45-násobne vyššie než je najvyššia ekvivalentná dávka určená na podanie pacientom so psoriázou a výsledné vrcholové sérové koncentrácie u opíc boli viac než 100-násobne vyššie než koncentrácia pozorovaná u ľudí.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

disodná soľ kyseliny etyléndiamín-tetraoctovej (EDTA), dihydrát
histidín
histidínium-monohydrochlorid, monohydrát
L-metionín
polysorbát 80
sacharóza
voda, na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Neuchovávajú sa v mrazničke.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania (in-use) bola preukázaná počas 8 hodín pri 15 – 25 °C.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.
Uchovávajú sa injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

26 ml sterilného roztoku v 30 ml injekčnej liekovke zo skla typu I uzavretej gumovou zátkou potiahnutou butyloom. V jednom balení je jedna injekčná liekovka s liekom STELARA.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok v injekčnej liekovke so STELAROU sa nemá pretrepávať. Pred podaním treba roztok vizuálne skontrolovať, či nevidno pevné prachové častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý. Liek sa nemá použiť, ak roztok zmenil farbu alebo je mútny, alebo ak sú prítomné cudzorodé pevné častice.

Riedenie

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

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek STELARY na základe hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2, tabuľka 1). Jedna 26 ml injekčná liekovka STELARY obsahuje 130 mg ustekinumabu. Použite len kompletne injekčné liekovky STELARY.
2. Z 250 ml infúzneho vaku odoberte a potom zlikvidujte objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) rovnajúci sa objemu STELARY, ktorý sa má pridať (odstráňte 26 ml chloridu sodného na každú potrebnú injekčnú liekovku STELARY, pri 2 injekčných liekovkách – odstráňte 52 ml, pri 3 injekčných liekovkách – odstráňte 78 ml, pri 4 injekčných liekovkách – odstráňte 104 ml).
3. Odoberte 26 ml STELARY z každej potrebnej injekčnej liekovky a pridajte ich do 250 ml infúzneho vaku. Konečný objem v infúznom vaku má byť 250 ml. Jemne pomiešajte.
4. Pred podaním vizuálne skontrolujte zriedený roztok. Nepoužite ho, ak spozorujete viditeľné nepriehľadné častice, sfarbenie alebo cudzie častice.
5. Zriedený roztok podávajte počas najmenej jednej hodiny. Po zriedení sa má podanie infúzie dokončiť do 8 hodín od zriedenia v infúznom vaku.
6. Použite len infúzny set s in-line sterilným nepyrogénnym filtrom s nízkou väzbou bielkovín (veľkosť pórov 0,2 mikrometra).
7. Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/494/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. január 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. september 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021

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

1. NÁZOV LIEKU

STELARA 45 mg injekčný roztok

STELARA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

STELARA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

STELARA 45 mg injekčný roztok

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

STELARA 45 mg roztok naplnený v injekčnej striekačke

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

STELARA 90 mg roztok naplnený v injekčnej striekačke

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

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ proti interleukínu (IL)-12/23, ktorá vzniká v myších myelómových bunkových líniiach použitím rekombinantnej DNA technológie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

STELARA 45 mg injekčný roztok

Injekčný roztok.

STELARA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Injekčný roztok.

STELARA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Injekčný roztok.

Roztok je číry až slabo opalescentný, bezfarebný až svetložltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza

STELARA je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, metotrexátu (MTX) alebo PUVA (psolaren a ultrafialové žiarenie pásma A), prípadne sú im takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú (pozri časť 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

STELARA je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u detských a adolescentných pacientov od 6 rokov a starších, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní alebo netolerujú iné systémové terapie alebo fototerapie (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída (PsA)

STELARA, v monoterapii alebo v kombinácii s MTX, je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, ak nebola odpoveď na predchádzajúcu nebiologickú liečbu

antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (DMARD, z angl. disease-modifying anti-rheumatic drug) dostatočná (pozri časť 5.1).

Crohnova choroba

STELARA je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo na terapiu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa - TNF α bola neadekvátne, alebo došlo k strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

STELARA je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo na biologickú terapiu bola neadekvátne, alebo došlo k strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

STELARA je určená na podávanie pod vedením a dozorom lekárov, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ochorení, na ktoré je STELARA indikovaná.

Dávkovanie

Ložisková psoriáza

Odporúčané dávkovanie STELARY je úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne, po čom nasleduje dávka 45 mg o 4 týždne neskôr, a potom sa liek podáva každých 12 týždňov.

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

Pacienti s hmotnosťou > 100 kg

Pacientom s hmotnosťou > 100 kg sa podáva úvodná dávka 90 mg subkutánne, po čom nasleduje dávka 90 mg o 4 týždne neskôr, a potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U týchto pacientov sa zistilo, že je účinná aj dávka 45 mg. Napriek tomu dávka 90 mg bola účinnejšia (pozri časť 5.1, tabuľka 4).

Psoriatická artritída (PsA)

Odporúčané dávkovanie STELARY je úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne, po ktorej nasleduje 45 mg dávka o 4 týždne neskôr, a potom každých 12 týždňov. U pacientov s hmotnosťou > 100 kg sa môže prípadne použiť dávka 90 mg.

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do 28. týždňa, treba zvážiť prerušenie liečby.

Starší ľudia (vo veku \geq 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek a pečene

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

Pediatická populácia

Bezpečnosť a účinnosť STELARY u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov alebo u detí so psoriatickou artritídou mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Ložisková psoriáza u pediatických pacientov (6 rokov a viac)

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

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka STELARY pre psoriázu u pediatrických pacientov

Telesná hmotnosť v čase dávkovania	Odporúčaná dávka
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

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

Tabuľka 2: Objemy injekcie STELARY pre pediatrických psoriatických pacientov < 60 kg

Telesná hmotnosť v čase dávkovania (kg)	Dávka (mg)	Objem injekcie (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46

56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Crohnova choroba a ulcerózna kolitída

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

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

Pacienti, ktorí nemali primeranú odpoveď v 8. týždni po prvej subkutánnej dávke, môžu v tom čase dostať druhú subkutánnu dávku (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí stratia odpoveď pri dávkovaní každých 12 týždňov, môžu mať prínos zo zvýšenia frekvencie dávkovania na každých 8 týždňov (pozri časť 5.1, časť 5.2).

U pacientov môže byť dávkovanie následne každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov, podľa klinického posúdenia (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nezaznamená žiadny terapeutický prínos do 16 týždňov po i.v. indukčnej dávke alebo 16 týždňov po zmene na udržiavaciu dávku každých 8 týždňov.

Počas liečby STELAROU možno pokračovať podávaním imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu STELAROU, sa v súlade so štandardmi liečby má znížiť alebo ukončiť používanie kortikosteroidov.

Ak sa pri Crohnovej chorobe a ulceróznej kolitíde terapia preruší, obnovenie liečby so subkutánnym dávkovaním každých 8 týždňov je bezpečné a účinné.

Starší ľudia (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek a pečene

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť STELARY v liečbe Crohnovej choroby alebo ulceróznej kolitídy u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

STELARA 45 mg injekčná liekovka alebo 45 mg a 90 mg naplnené injekčné striekačky sú určené iba na subkutánnu injekciu. Ak je to možné, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánnu injekciu, môžu STELARU podávať pacienti alebo ich ošetrovatelia, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacienta naďalej starostlivo sledovať. Pacientov alebo ich ošetrovateľov treba poučiť, aby podávali predpísané množstvo STELARY podľa návodu uvedenom v písomnej informácii pre používateľa. Zrozumiteľné pokyny o podávaní lieku sú v písomnej informácii pre používateľa.

Pozri časť 6.6, kde sú podrobnejšie informácie o príprave a zaobchádzaní s liekom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky závažná aktívna infekcia (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. V klinických štúdiách sa pozorovali závažné bakteriálne, plesňové a vírusové infekcie u pacientov liečených STELAROU (pozri časť 4.8).

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

Pred začatím terapie STELAROU je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3). K liečbe latentnej infekcie tuberkulózy treba pristúpiť pred podaním STELARY. Antituberkulóznou terapiu treba takisto zvážiť pred začatím liečby STELAROU u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v minulosti, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby. U pacientov užívajúcich STELARU treba počas liečby a po nej starostlivo sledovať známky a symptómy aktívnej tuberkulózy.

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

Malignity

Imunosupresíva ako ustekinumab majú potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. U niektorých pacientov, ktorí dostávali v klinických skúšaní STELARU, sa rozvinuli kutánne a nekutánne malignity (pozri časť 4.8).

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie, do ktorých by boli zaradení pacienti s anamnézou malignity, alebo pacienti, u ktorých by liečba pokračovala, ak u nich počas terapie STELAROU došlo k vzniku malignity. Preto je potrebné starostlivo zvažovať použitie STELARY u týchto pacientov.

U všetkých pacientov, predovšetkým u pacientov starších ako 60 rokov, u pacientov s predĺženou imunosupresívnou liečbou v anamnéze alebo u pacientov s liečbou PUVA v anamnéze, je potrebné sledovať objavenie nemelanómovej rakoviny kože (pozri časť 4.8).

Systémové a respiračné reakcie z precitlivenosti

Systémové

V postmarketingovom sledovaní boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, v niektorých prípadoch niekoľko dní po liečbe. Vyskytla sa anafylaxia a angioedém. Ak sa vyskytne anafylaktická alebo iná závažná reakcia z precitlivenosti, je potrebné pristúpiť k náležitej liečbe a STELARU vysadiť (pozri časť 4.8).

Respiračné

Počas používania ustekinumabu po schválení boli hlásené prípady alergickej alveolítidy, eozinofilnej pneumónie a neinfekčnej organizujúcej sa pneumónie. Klinické prejavy zahŕňali kašeľ, dyspnoe a intersticiálne infiltráty po podaní jednej až troch dávok. Závažné dôsledky zahŕňali respiračné

zlyhanie a predĺženú hospitalizáciu. Zlepšenie bolo hlásené po ukončení podávania ustekinumabu a v niektorých prípadoch tiež po podaní kortikosteroidov. V prípade, že bola vylúčená infekcia a diagnóza bola potvrdená, ukončíte liečbu ustekinumabom a začnete vhodnú liečbu (pozri časť 4.8).

Citlivosť na latex

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

Očkovania

Odporúča sa nepodávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) súčasne so STELAROU. Špeciálne klinické štúdie s účasťou pacientov, ktorí nedávno dostali živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny, sa neuskutočnili. K dispozícii nie sú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených STELAROU. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia STELAROU nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Indikujúci lekári sa majú oboznámiť so súhrmi charakteristických vlastností lieku pre špecifické vakcíny pre podrobnejšie informácie a pokyny o súbežnom používaní imunosupresív po očkovaní.

Pacienti liečení STELAROU môžu súbežne dostať inaktivované alebo mŕtve vakcíny.

Dlhodobá liečba STELAROU nepotláča humorálnu imunitnú odpoveď na pneumokokovú polysacharidovú alebo tetanovú vakcínu (pozri časť 5.1).

Súbežná imunosupresívna liečba

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť STELAROU v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELAROU. V štúdiách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELAROU. Je potrebné starostlivo zvážiť súčasné podávanie iných imunosupresív a STELAROU alebo prechod na túto terapiu z iného imunosupresívneho biologického liečiva (pozri časť 4.5).

Imunoterapia

STELARA sa nehodnotila u pacientov, ktorí podstúpili alergénovú imunoterapiu. Nie je známe, či STELARA môže mať vplyv na alergénovú imunoterapiu.

Vážne ochorenia kože

U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída (pozri časť 4.8). U pacientov s ložiskovou psoriázou sa môže v rámci prirodzeného priebehu ich ochorenia vyskytnúť erythrodermálna psoriáza s príznakmi, ktoré môžu byť klinicky na nerozoznanie od exfoliatívnej dermatitídy. V rámci sledovania psoriázy u pacienta si majú lekári pozorne všimnúť príznaky erythrodermálnej psoriázy alebo exfoliatívnej dermatitídy. Ak sa tieto príznaky objavia, má sa začať vhodná liečba. Liečba STELAROU sa má ukončiť, ak existuje podozrenie na reakciu na liek.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

U pacientov starších ako 65 rokov, ktorí dostávali STELAROU, sa v klinických štúdiách so schválenými indikáciami nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti v porovnaní s mladšími pacientmi, počet pacientov starších ako 65 rokov však nie je dostatočný na to, aby sa dalo určiť, či odpovedajú na liečbu odlišne ako mladší pacienti. Keďže sa vo všeobecnosti u starších pacientov vyskytujú infekcie vo vyššej miere, liečbe tejto skupiny pacientov treba venovať zvýšenú pozornosť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé vakcíny sa nesmú podávať súčasne so STELAROU (pozri časť 4.4).

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. V populačných farmakokinetických analýzach klinických štúdií fázy 3 sa skúmal účinok najčastejšie používaných súčasne podávaných liekov u pacientov so psoriázou (vrátane paracetamolu, ibuprofénu, kyseliny acetylsalicylovej, metformínu, atorvastatínu, levotyroxínu) na farmakokinetiku ustekinumabu. Nezistili sa žiadne náznaky interakcie s týmito súčasne podávanými liekmi. Daná analýza vychádzala zo základu, že najmenej 100 pacientov (> 5 % sledovanej populácie) dostávalo súbežnú liečbu týmito liekmi počas najmenej 90 % z času trvania štúdie. Farmakokinetika ustekinumabu nebola ovplyvnená súbežným užívaním MTX, NSAID, 6-merkaptopurínu, azatioprínu a perorálnych kortikosteroidov u pacientov so psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou alebo predchádzajúcou expozíciou anti-TNF α látkam u pacientov so psoriatickou artritídou alebo Crohnovou chorobou alebo expozíciou biologikám (t. j. anti-TNF α látky a/alebo vedolizumab) u pacientov s ulceróznou kolitídou.

Výsledky štúdie *in vitro* nenaznačujú potrebu úpravy dávky u pacientov, ktorí užívajú zároveň substráty CYP450 (pozri časť 5.2).

V štúdiách so psoriázou sa nehodnotila bezpečnosť a účinnosť STELARY v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok alebo fototerapie. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELARY. V štúdiách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELARY (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 15 týždňov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití ustekinumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri 5.3). Z dôvodu bezpečnosti sa neodporúča užívať STELARU počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ustekinumab vylučuje do ľudského materského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa zistilo vylučovanie do materského mlieka v malom množstve. Nie je známe, či sa ustekinumab po požití systémovo absorbuje. Vzhľadom na potenciál pre vznik nežiaducich reakcií spôsobených ustekinumabom u dojčiat je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe, alebo či prerušiť terapiu STELAROU so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos terapie pre pacientku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 5 %) v kontrolovaných obdobiach klinických štúdií psoriázy, psoriatickej artritídy, Crohbovej choroby a ulcerózneho kolitídy s ustekinumabom u dospelých boli nazofaryngitída a bolesť hlavy. Väčšinou sa považovali za ľahké a nevyžadovali si prerušenie liečby v štúdiu. Najzávažnejšia nežiaduca reakcia, ktorá bola hlásená pre STELARU, je závažná reakcia

z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.4). Celkový bezpečnostný profil bol u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nižšie uvedené údaje o bezpečnosti odzrkadľujú expozíciu ustekinumabu u dospelých v 14 štúdiách fázy 2 a 3 s účasťou 6 709 pacientov (4 135 so psoriázou a/alebo psoriatickou artritídou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 825 s ulceróznou kolitídou). Toto zahŕňa expozíciu STELARE v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií počas najmenej 6 mesiacov alebo 1 roka (4 577 a 3 253 pacientov v tomto poradí so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou) a expozíciu počas najmenej 4 alebo 5 rokov (1 482 a 838 pacientov so psoriázou, v tomto poradí).

Tabuľka 3 obsahuje zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na psoriázu, psoriatickú artritídu, Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu u dospelých ako aj nežiaducich účinkov hlásených z postmarketingových skúseností. Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3 Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia: nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté: infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, sinusitída Menej časté: celulitída, infekcia zubov, herpes zoster, infekcia dolných dýchacích ciest, vírusová infekcia horných dýchacích ciest, vulvovaginálna mykotická infekcia
Poruchy imunitného systému	Menej časté: reakcie z precitlivenosti (vrátane vyrážky, žihľavky) Zriedkavé: závažné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie, angioedému)
Psychické poruchy	Menej časté: depresia
Poruchy nervového systému	Časté: závraty, bolesti hlavy Menej časté: ochrnutie tváre
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: orofaryngeálna bolesť Menej časté: upchaný nos Zriedkavé: alergická alveolitída, eozinofilná pneumónia Veľmi zriedkavé: Organizujúca sa pneumónia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: hnačka, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: svrbenie Menej časté: pustulárna psoriáza, odlupovanie kože, akné Zriedkavé: exfoliatívna dermatitída, hypersenzitívna vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: bolesti chrbta, myalgia, artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté: únava, erytém v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste podania injekcie Menej časté: reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane hemorágie, hematómu, zatvrdnutia, opuchu a svrbenia), asténia

* Pozri časť 4.4, Systémové a respiračné reakcie z precitlivenosti.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou bola miera prípadov infekcie alebo závažnej infekcie podobná medzi pacientmi liečenými ustekinumabom a pacientmi, ktorí dostávali placebo. V placebom kontrolovanej časti týchto klinických štúdií bola miera prípadov infekcie 1,36 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom a 1,34 u pacientov dostávajúcich placebo. Závažné infekcie sa vyskytli v miere 0,03 na pacientorok sledovania v skupine chorých, ktorým sa podával ustekinumab (30 závažných infekcií z 930 pacientorokov sledovania), a 0,03 v skupine chorých dostávajúcich placebo (15 závažných infekcií z 434 pacientorokov sledovania) (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou, ktoré predstavujú 11 581 pacientorokov expozície u 6 709 pacientov, bol medián sledovania 1,0 roka; 1,1 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami, 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou a 1,0 roka pre štúdie s ulceróznou kolitídou. Miera prípadov infekcií bola 0,91 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom a miera závažných infekcií bola 0,02 na pacientorok sledovania u chorých liečených ustekinumabom (199 závažných infekcií z 11 581 pacientorokov sledovania) a k hláseným závažným infekciám patrili pneumónia, análny absces, celulitída, divertikulitída, gastroenteritída a vírusové infekcie.

V klinických štúdiách u pacientov s latentnou tuberkulózou, ktorí boli súčasne liečení izoniazidom, sa tuberkulóza nerozvinula.

Malignity

V placebom kontrolovanej časti klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou bol výskyt malignít s výnimkou nemelanómových kožných nádorov 0,11 na 100 pacientorokov sledovania u chorých liečených ustekinumabom (1 pacient z 929 pacientorokov sledovania) v porovnaní s 0,23 u pacientov, ktorí dostávali placebo (1 pacient zo 434 pacientorokov sledovania). Výskyt nemelanómových kožných nádorov bol 0,43 na 100 pacientorokov sledovania u chorých liečených ustekinumabom (4 pacienti z 929 pacientorokov sledovania) v porovnaní s 0,46 u pacientov dostávajúcich placebo (2 pacienti z 433 pacientorokov sledovania).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach klinických štúdií so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou, ktoré predstavujú 11 561 pacientorokov expozície u 6 709 pacientov, bol medián sledovania 1,0 roka; 1,1 roka pre štúdie so psoriatickými ochoreniami, 0,6 roka pre štúdie s Crohnovou chorobou a 1,0 roka pre štúdie s ulceróznou kolitídou. Malignity s výnimkou nemelanómovej rakoviny kože boli hlásené u 62 pacientov z 11 561 pacientorokov sledovania (incidencia 0,54 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom). Výskyt malignít hlásených u pacientov liečených ustekinumabom bol porovnateľný s výskytom predpokladaným v bežnej populácii (štandardizovaná miera incidencie = 0,93 [95 % interval spoľahlivosti: 0,71; 1,20], upravené podľa veku, pohlavia a rasy). Najčastejšie pozorované malignity, iné ako nemelanómová rakovina kože, boli rakovina prostaty, rakovina kolorekta, melanóm a rakovina prsníka. Incidencia nemelanómovej rakoviny kože bola 0,49 na 100 pacientorokov sledovania u pacientov liečených ustekinumabom (56 pacientov z 11 545 pacientorokov sledovania). Pomer pacientov s bazocelulárnym verzus skvamocelulárnym karcinómom kože (3:1) je porovnateľný s pomerom predpokladaným vo všeobecnej populácii (pozri časť 4.4).

Reakcie z precitlivenosti

V priebehu kontrolovaných období klinických štúdií psoriázy a psoriatickej artritídy s ustekinumabom sa pozorovali vyrážky a žihľavka, pričom každá z týchto reakcií sa vyskytla u < 1 % pacientov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 6 rokov a starší s ložiskovou psoriázou

Bezpečnosť ustekinumabu bola sledovaná v dvoch štúdiách fázy 3 u pediatrických pacientov so

stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Prvá štúdia skúmala 110 pacientov vo veku 12 až 17 rokov liečených počas až 60 týždňov a druhá štúdia skúmala 44 pacientov vo veku 6 až 11 rokov liečených počas až 56 týždňov. Vo všeobecnosti boli nežiaduce udalosti hlásené v týchto dvoch štúdiách s údajmi o bezpečnosti do až 1 roka podobné ako udalosti pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa podávali intravenózne jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek známky alebo symptómy nežiaducich účinkov a bezodkladne začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ , ktorá sa viaže so špecifitou na spoločnú p40 podjednotku proteínu humánnych cytokínov interleukín (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje bioaktivitu humánnych IL-12 a IL-23 tak, že zabraňuje p40 naviazať sa na receptor proteínu IL-12R β 1 s expresiou na povrchu imunitných buniek. Ustekinumab sa nemôže viazať na IL-12 alebo IL-23, ktoré sa už naviazali na bunkové povrchové receptory IL-12R β 1. Je preto nepravdepodobné, že by ustekinumab mohol prispievať ku komplementácii alebo cytotoxicite buniek s receptormi IL-12 a/alebo IL-23. IL-12 a IL-23 sú heterodimerické cytokíny vylučované bunkami aktivovanými antigénmi, ako sú makrofágy a dendritické bunky, a oba cytokíny sa podieľajú na imunitnej funkcii; IL-12 aktivuje „prirodzených zabijáčov“ (NK, z angl. natural killer) bunky a vedie k diferenciacii CD4+ T buniek smerom k fenotypu Th1 (T helper 1), IL-23 aktivuje dráhu Th17 (T helper 17). Neprimerané regulovanie IL 12 a IL 23 sa však spájalo s imunitou sprostredkovanými ochoreniami, ako napríklad psoriáza, psoriatická artritída, Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

Naviazaním na spoločnú p40 podjednotku IL-12 a IL-23 môže ustekinumab vyvíjať svoj klinický účinok na psoriázu, psoriatickú artritídu, Crohnovu chorobu a ulceróznu kolitídu prostredníctvom prerušenia cytokínových dráh Th1 a Th17, ktoré sú dôležité pre patológiu týchto ochorení.

U pacientov s Crohnovou chorobou viedla liečba ustekinumabom k zníženiu hodnôt zápalových markerov vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu počas indukčnej fázy. Toto zníženie sa počas udržiavacej fázy zachovalo. Hodnoty CRP boli hodnotené počas predĺženej štúdie a zníženie pozorované počas udržiavacej fázy sa zachovalo do 252. týždňa.

U pacientov s ulceróznou kolitídou viedla liečba ustekinumabom k zníženiu hodnôt zápalových markerov vrátane CRP a fekálneho kalprotektínu počas indukčnej fázy, ktoré sa zachovalo počas udržiavacej fázy a predĺženej štúdie do 92. týždňa.

Imunizácia

V priebehu dlhodobého predĺženia druhej štúdie psoriázy (PHOENIX 2) došlo u dospelých pacientov liečených STELAROU najmenej 3,5 roka k podobným protilátkovým odpovediam na pneumokokovú polysacharidovú ako aj na tetanovú vakcínu, ako u sledovanej skupiny s nesystematicky liečenou psoriázou. Podobné podiely dospelých pacientov rozvinuli ochranné hladiny anti-pneumokokových a anti-tetanových protilátok a titre protilátok boli u pacientov liečených STELAROU a u sledovaných pacientov podobné.

Klinická účinnosť

Ložisková psoriáza (dospelí)

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila u 1 996 pacientov v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú terapiu. Ďalšia randomizovaná, zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia porovnávala ustekinumab a etanercept u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí nedostatočne odpovedali, netolerovali alebo im bola kontraindikovaná liečba cyklosporínom, MTX alebo PUVA.

Prvá štúdia psoriázy (PHOENIX 1) hodnotila 766 pacientov. 53 % z nich neodpovedalo na liečbu, netolerovalo ju alebo malo kontraindikovanú inú systémovú terapiu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabom dostávali dávky 45 mg alebo 90 mg v 0. týždni a v 4. týždni, v liečbe sa potom pokračovalo v tej istej dávke každých 12 týždňov. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom v 0. týždni a 4. týždni boli v skríženej fáze preradení na ustekinumab (dávka buď 45 mg alebo 90 mg) v 12. týždni a 16. týždni, po čom nasledovalo podávanie lieku každých 12 týždňov. Pacienti pôvodne randomizovaní na ustekinumab, ktorí dosiahli 75-percentný index klinickej odpovede podľa Psoriasis Area and Severity Index 75 (zlepšenie PASI najmenej o 75 % oproti východiskovej hodnote), v 28. aj 40. týždni boli podľa opakovanej randomizácie vybraní na ustekinumab každých 12 týždňov alebo na placebo (t. j. liečba bola vysadená). Pacienti, ktorí boli pri ďalšej randomizácii určení na liečbu placebom, v 40. týždni znova začali dostávať ustekinumab v pôvodnom dávkovacom režime, ak sa u nich v 40. týždni zistila najmenej 50-percentná strata zlepšenia PASI. Všetci pacienti boli sledovaní v priebehu 76 týždňov od prvého podania skúmanej liečby.

V druhej štúdii psoriázy (PHOENIX 2) sa hodnotilo 1 230 pacientov. 61 % z nich buď neodpovedalo na liečbu, netolerovali ju, alebo mali kontraindikovanú inú systémovú terapiu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabom dostávali dávky 45 mg alebo 90 mg v 0. týždni a v 4. týždni, po čom nasledovala ďalšia dávka v 16. týždni. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom v 0. týždni a 4. týždni boli v skríženej fáze preradení na ustekinumab (buď 45 mg alebo 90 mg) v 12. týždni a 16. týždni. Všetci pacienti boli sledovaní v priebehu 52 týždňov od prvého podania skúmanej liečby.

3. štúdia psoriázy (ACCEPT) hodnotila 903 pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou, ktorí nedostatočne odpovedali, netolerovali alebo im bola kontraindikovaná iná systémová liečba, porovnávala účinnosť ustekinumabu a etanerceptu a vyhodnotila bezpečnosť ustekinumabu a etanerceptu. Počas 12-týždňovej, aktívne kontrolovanej časti štúdie boli pacienti randomizovaní na etanercept (50 mg dvakrát týždenne), ustekinumab 45 mg v 0. a 4. týždni, alebo na ustekinumab 90 mg v 0. a 4. týždni.

Východisková charakteristika ochorenia bola vo všeobecnosti konzistentná vo všetkých liečených skupinách v 1. a 2. štúdii psoriázy s mediánom východiskového skóre PASI od 17 do 18, s východiskovým mediánom plochy telesného povrchu (BSA, z angl. Body Surface Area) ≥ 20 a indexom mediánu Dermatology Life Quality Index (DLQI, dermatologický index kvality života) v rozsahu od 10 do 12. Približne jedna tretina (v 1. štúdii psoriázy) a jedna štvrtina (v 2. štúdii psoriázy) subjektov mala psoriatickú artritídu (PsA). Podobná závažnosť ochorenia sa pozorovala aj v 3. štúdii psoriázy.

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

Tabuľka 4 Súhrn klinických odpovedí v 1. štúdiu psoriázy (PHOENIX 1) a v 2. štúdiu psoriázy (PHOENIX 2)

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

^a p < 0,001 pre 45 mg alebo 90 mg ustekinumabu v porovnaní s placebo (PBO).

^b PGA = celkové hodnotenie lekára (z angl. Physician Global Assessment).

Tabuľka 5 Súhrn klinických odpovedí v 12. týždni v 3. štúdiu psoriázy (ACCEPT)

	3. štúdia psoriázy		
	Etanercept 24 dávok (50 mg dvakrát týždenne)	Ustekinumab 2 dávky (0. týždeň a 4. týždeň)	
		45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientov	347	209	347
Odpoveď PASI 50 N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
Odpoveď PASI 75 N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
Odpoveď PASI 90 N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PGA vyčisteného alebo minimálneho N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Počet pacientov s hmotnosťou ≤ 100 kg	251	151	244
Odpoveď PASI 75 N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)

Počet pacientov s hmotnosťou > 100 kg	96	58	103
Odpoveď PASI 75 N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a p < 0,001 pre 45 mg alebo 90 mg ustekinumabu v porovnaní s etanerceptom.

^b p = 0,012 pre 45 mg ustekinumabu v porovnaní s etanerceptom.

V 1. štúdií psoriázy bolo pretrvávanie PASI 75 signifikantne lepšie pri kontinuálnej liečbe v porovnaní s tým, keď sa liečba vysadila (p < 0,001). Podobné výsledky sa zistili pri každej dávke ustekinumabu. V 1. roku (52. týždeň) u 89 % pacientov, ktorým bola pri ďalšej randomizácii určená udržiavacia liečba, sa dostavila klinická odpoveď (respondenti) PASI 75 v porovnaní so 63 % pacientov, ktorým bolo pri ďalšej randomizácii pridelené placebo (vysadenie liečby) (p < 0,001). Po 18 mesiacoch (76. týždeň) 84 % pacientov vybraných pri ďalšej randomizácii na udržiavaciu liečbu boli respondenti PASI 75 – v porovnaní s 19 % pacientov, ktorým po opakovanej randomizácii bola pridelená liečba placebo (vysadenie liečby). Po 3 rokoch (148. týždeň) 82 % pacientov po opakovanej randomizácii na udržiavaciu liečbu boli respondenti PASI 75. V 5. roku (244. týždeň) 80 % pacientov, ktorí boli znovu randomizovaní na udržiavaciu liečbu, boli respondenti PASI 75. U 85 % pacientov, ktorým bolo pri opakovanej randomizácii pridelené placebo a ktorí znova nastúpili na pôvodný liečebný režim ustekinumabom po strate ≥ 50 % zlepšenia PASI, sa opäť dostavila odpoveď PASI 75 do 12 týždňov od opakovaného začatia terapie.

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

Psoriatická artritída (PsA) (dospelí)

Preukázalo sa, že ustekinumab zlepšuje známky a príznaky, fyzickú kondíciu a kvalitu života súvisiacu so zdravím a znižuje mieru progresie poškodenia periférnych kĺbov u dospelých pacientov s aktívnou PsA.

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu bola hodnotená u 927 pacientov v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách na pacientoch s aktívnou PsA (≥ 5 opuchnutých kĺbov a ≥ 5 citlivých kĺbov) aj napriek liečbe nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) alebo antireumatickými liekmi modifikujúcimi chorobu (DMARD). U pacientov v týchto štúdiách bola diagnostikovaná PsA aspoň 6 mesiacov. Zaradení boli pacienti s každým podtypom PsA, vrátane polyartikulárnej artritídy bez zjavných reumatoidných uzlíkov (39 %), spondylitídy s periférnou artritídou (28 %), asymetrickou periférnou artritídou (21 %), distálneho interfalangeálneho postihnutia (12 %) a mutilujúcej artritídy (0,5 %). V oboch štúdiách malo v úvode viac ako 70 % pacientov entezeitídu a viac ako 40 % pacientov daktylitídu. Pacienti boli randomizovaní na liečbu ustekinumabom 45 mg, 90 mg alebo na placebo subkutánne v 0. a 4. týždni s nasledujúcim dávkovaním každých 12 týždňov (q12w). Približne 50 % pacientov pokračovalo na ustálených dávkach MTX (≤ 25 mg/týždeň).

V 1. štúdií PsA (PSUMMIT I) a v 2. štúdií PsA (PSUMMIT II) bolo 80 %, resp. 86 % pacientov predtým liečených DMARD. V 1. štúdií nebola povolená predchádzajúca liečba tumor nekrotizujúcim faktorom-alfa (TNF) α . V 2. štúdií bola väčšina pacientov (58 %, n = 180) predtým liečená jednou alebo viacerými anti-TNF α látkami, z ktorých viac ako 70 % ukončilo liečbu anti-TNF α z dôvodu nedostatočnej účinnosti alebo intolerancie v ktoromkoľvek čase.

Prejavy a príznaky

V 24. týždni mala liečba ustekinumabom za následok významné zlepšenie miery aktivity ochorenia v porovnaní s placebom. Primárnym cieľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli v 24. týždni odpoveď podľa ACR (z angl. American College of Rheumatology) 20. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené nižšie v tabuľke 6.

Tabuľka 6 Počet pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 24. týždni 1. (PSUMMIT I) a 2. (PSUMMIT II) štúdie psoriatickej artritídy

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

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Počet pacientov s kožou postihnutou psoriázou na ≥ 3 % povrchu tela v úvode liečby.

Odpovede ACR 20, 50 a 70 sa naďalej zlepšovali alebo boli udržané do 52. týždňa (1. a 2. štúdia PsA) a 100. týždňa (1. štúdia PsA). V 1. štúdii PsA dosiahlo v 100. týždni odpoveď ACR 20 57 % so 45 mg a 64 % s 90 mg. V 2. štúdii PsA dosiahlo v 52. týždni odpoveď ACR 20 47 % so 45 mg a 48 % s 90 mg.

V 24. týždni bol podiel pacientov dosahujúcich zmenenú odpoveď podľa PsARC (z angl. PsA response criteria) tiež výrazne vyšší v skupine s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Odpovede podľa PsARC boli udržané do 52. a 100. týždňa. V 24. týždni vykazoval vyšší podiel pacientov liečených ustekinumabom, ktorí mali spondylitídu s periférnou artritídou pri prvej návšteve, 50- a 70-percentné zlepšenie skóre BASDAI (z angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) v porovnaní s placebom.

Odpovede pozorované v skupinách liečených ustekinumabom boli podobné u pacientov súbežne dostávajúcich a nedostávajúcich MTX a boli udržané do 52. a 100. týždňa. Pacienti predtým liečení s anti-TNF α látkami, ktorí dostávali ustekinumab, dosiahli v 24. týždni vyššiu odpoveď ako pacienti dostávajúci placebo (odpoveď ACR 20 v 24. týždni pre 45 mg a 90 mg bola 37 % resp. 34 %, v porovnaní s placebom 15 %; $p < 0,05$) a odpovede boli udržané do 52. týždňa.

V 24. týždni 1. štúdie PsA bolo u pacientov s entezeitídou a/alebo daktylitídou v úvode liečby pozorované výrazné zlepšenie skóre entezeitídy a daktylitídy v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom, V 2. štúdi PsA bolo v 24. týždni výrazné zlepšenie skóre entezeitídy a numerické zlepšenie (nie štatisticky významné) v skóre daktylitídy pozorované v skupine s ustekinumabom 90 mg v porovnaní s placebom. Zlepšenia v skóre entezeitídy a daktylitídy boli udržané do 52. a 100. týždňa.

Rádiografická odpoveď

Štrukturálne poškodenie na rukách aj nohách bolo vyjadrené ako zmena v celkovom skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdemovou (vdH-S skóre), upravené pre PsA pridaním distálnych medzičlánkových kĺbov ruky oproti východiskovému stavu. Bola vykonaná vopred určená zjednotená analýza, kombinujúca údaje od 927 pacientov z 1. a 2. štúdie PsA. Ustekinumab preukázal štatisticky významný pokles v miere progresie štrukturálneho poškodenia v porovnaní s placebom, keď sa meral zmenou celkového upraveného vdH-S skóre od východiskového stavu do 24. týždňa (stredná hodnota \pm SD skóre bolo $0,97 \pm 3,85$ v skupine s placebom v porovnaní s $0,4 \pm 2,11$ v skupine s ustekinumabom 45 mg ($p < 0,05$) a $0,39 \pm 2,40$ v skupine s ustekinumabom 90 mg ($p < 0,001$). Tento účinok bol podporený 1. štúdiou PsA. Tento účinok sa považuje za preukázaný bez ohľadu na súbežné použitie MTX a bol udržaný do 52. (zjednotená analýza) a 100. týždňa (1. štúdia PsA).

Fyzická kondícia a kvalita života súvisiaca so zdravím

Pacienti liečení ustekinumabom vykazovali v 24. týždni výrazné zlepšenie fyzickej kondície podľa skóre HAQ-DI (z angl. Disability Index of the Health Assessment Questionnaire). Podiel pacientov dosahujúcich klinicky významné $\geq 0,3$ zlepšenie skóre HAQ-DI oproti východiskovej hodnote bol výrazne vyšší v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Zlepšenie skóre HAQ-DI oproti východiskovej hodnote bolo udržané do 52. a 100. týždňa.

V 24. týždni sa zaznamenalo výrazné zlepšenie skóre DLQI v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom, ktoré bolo udržané do 52. a 100. týždňa. V 24. týždni bolo v 2. štúdi PsA zaznamenané výrazné zlepšenie skóre FACIT-F (z angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Podiel pacientov dosahujúcich klinicky výrazné zlepšenie únavy (4 body v FACIT-F) bol tiež výrazne vyšší v skupinách s ustekinumabom v porovnaní s placebom. Zlepšenie skóre FACIT bolo udržané do 52. týždňa.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre ustekinumab v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s juvenilnou idiopatickou artritídou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Preukázalo sa, že ustekinumab zlepšuje prejavy a príznaky a kvalitu života súvisiacu so zdravím u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s ložiskovou psoriázou.

Dospievajúci pacienti (12–17 rokov)

Účinnosť ustekinumabu sa hodnotila u 110 pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 (CADMUS). Pacienti boli randomizovaní buď na placebo ($n = 37$) alebo na odporúčanú dávku ustekinumabu (pozri časť 4.2; $n = 36$) alebo na polovicu odporúčanej dávky ustekinumabu ($n = 37$) v subkutánnej injekcii v 0. a 4. týždni, po čom nasledovalo podávanie lieku každých 12 týždňov (q12w). V 12. týždni boli pacienti dostávajúci placebo preradení na ustekinumab.

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 a postihnutím BSA aspoň 10 %, ktorí boli kandidátmi na systémovú terapiu alebo fototerapiu. Približne 60 % pacientov bolo predtým liečených konvenčnou systémovou terapiou alebo fototerapiou. Približne 11 % pacientov bolo predtým liečených biologickými látkami.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí v 12. týždni dosiahli PGA čisté (0) alebo minimálne (1). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PASI 75, PASI 90, zmenu oproti východiskovej hodnote CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), zmenu oproti východiskovej hodnote celkového skóre PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) škály v 12. týždni. V 12. týždni dosiahli jedinci liečení ustekinumabom významne väčšie zlepšenie psoriázy a kvality života súvisiacej so zdravím v porovnaní s placebom (tabuľka 7).

U všetkých pacientov bola sledovaná účinnosť v priebehu 52 týždňov od prvého podania skúšaného lieku. Podiel pacientov s PGA čisté (0) alebo minimálne (1) a s PASI 75 preukázal rozdiel medzi skupinou liečenou ustekinumabom a placebom pri prvej návšteve po úvode liečby, t. j. v 4. týždni, pričom vrchol dosiahol v 12. týždni. Zlepšenia PGA, PASI, CDLQI a PedsQL sa zachovali do 52. týždňa (tabuľka 7).

Tabuľka 7: Súhrn primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov v 12. a 52. týždni

Štúdia psoriázy u pediatrických pacientov (CADMUS) (Vek 12–17)			
	12. týždeň		52. týždeň
	Placebo	Odporúčaná dávka ustekinumabu	Odporúčaná dávka ustekinumabu
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizovaní pacienti	37	36	35
PGA			
PGA čisté (0) alebo minimálne (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
PGA čisté (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
PASI			
PASI 75	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
PASI 90	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
PASI 100	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) ^a	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI 0 alebo 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)
PedsQL			
zmena oproti východiskovej hodnote Priemer (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a $p < 0,001$

^b CDLQI: CDLQI je dermatologický nástroj na posúdenie vplyvu kožných problémov na kvalitu života súvisiacu so zdravím v pediatickej populácii. CDLQI s hodnotou 0 alebo 1 znamená žiadny vplyv na kvalitu života dieťaťa.

^c $p = 0,002$

^d PedsQL: Celkové skóre PedsQL škály je všeobecné meradlo kvality života súvisiacej so zdravím, ktoré bolo vyvinuté pre použitie v detskej a adolescentnej populácii. Pre skupinu s placebom v 12. týždni, $N = 36$.

^e $p = 0,028$

Počas placebom kontrolovaného obdobia do 12. týždňa bola účinnosť odporúčanej dávky aj polovice odporúčanej dávky všeobecne porovnateľná pri primárnom koncovom ukazovateli (69,4 % a 67,6 % v tomto poradí), existoval však dôkaz o odpovedi na dávku pri kritériách účinnosti vyššieho stupňa (napr. PGA čisté (0), PASI 90). Po 12. týždni bola účinnosť všeobecne vyššia a lepšie sa udržala v skupine s odporúčanou dávkou v porovnaní so skupinou s polovicou odporúčanej dávky, v ktorej sa častejšie pozorovalo mierne zníženie účinnosti ku koncu každého 12-týždňového dávkovacieho intervalu. Profily bezpečnosti odporúčanej dávky a polovice odporúčanej dávky boli porovnateľné.

Deti (6–11 rokov)

Účinnosť ustekinumabu sa hodnotila u 44 pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v otvorenej, jednoramennej, multicentrickej štúdiu fázy 3 (CADMUS Jr.). Pacienti boli liečení odporúčanou dávkou ustekinumabu (pozri časť 4.2; n = 44) subkutánnou injekciou v týždňoch 0 a 4 a následne každých 12 týždňov (q12w).

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 a postihnutím BSA aspoň 10 %, ktorí boli kandidátmi na systémovú terapiu alebo fototerapiu. Približne 43 % pacientov bolo predtým liečených konvenčnou systémovou terapiou alebo fototerapiou. Približne 5 % pacientov bolo predtým liečených biologickými látkami.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí v 12. týždni dosiahli PGA čisté (0) alebo minimálne (1). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PASI 75, PASI 90 a zmenu oproti východiskovej hodnote CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) v 12. týždni. V 12. týždni dosiahli jedinci liečení ustekinumabom klinicky významné zlepšenie psoriázy a kvality života súvisiacej so zdravím (tabuľka 8).

U všetkých pacientov bola sledovaná účinnosť v priebehu až 52 týždňov od prvého podania skúšaného lieku. Podiel pacientov s PGA čisté (0) alebo minimálne (1) v 12. týždni bol 77,3 %. Účinnosť (definovaná ako PGA 0 alebo 1) bola pozorovaná už pri prvej návšteve po úvode liečby, t. j. v 4. týždni, a podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre PGA 0 alebo 1, narastal do 16. týždňa a potom zostal relatívne stabilný do 52. týždňa. Zlepšenia PGA, PASI a CDLQI sa zachovali do 52. týždňa (tabuľka 8).

Tabuľka 8: Súhrn primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov v 12. a 52. týždni

Štúdia psoriázy u pediatrických pacientov (CADMUS Jr.) (Vek 6–11)		
	Týždeň 12	Týždeň 52
	Odporúčaná dávka ustekinumabu	Odporúčaná dávka ustekinumabu
	N (%)	N (%)
Zaradení pacienti	44	41
PGA		
PGA čisté (0) alebo minimálne (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA čisté (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
Odpoveď PASI 75	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
Odpoveď PASI 90	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
Odpoveď PASI 100	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Pacienti s CDLQI > 1 v úvode liečby	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 alebo 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: CDLQI je dermatologický nástroj na posúdenie vplyvu kožných problémov na kvalitu života súvisiacu so zdravím v pediatrickej populácii. CDLQI s hodnotou 0 alebo 1 znamená žiadny vplyv na kvalitu života dieťaťa.

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných multicentrických štúdiách u dospelých pacientov so stredným až ťažkým stupňom aktivity Crohnovej choroby (skóre CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývoj predstavovali dve 8-týždňové indukčné štúdie s intravenóznym podávaním (UNITI-1 a UNITI-2), po ktorých nasledovala 44 týždňov trvajúca randomizovaná štúdia so subkutánnym podávaním (IM-UNITI), sledujúca udržanie účinku u pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v indukčných štúdiách, čo celkovo predstavovalo 52 týždňov liečby.

Indukčné štúdie zahŕňali 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch indukčných štúdiách bol podiel jedincov s klinickou odpoveďou

(definovanou ako zníženie skóre CDAI o ≥ 100 bodov) v 6. týždni. V oboch štúdiách boli údaje o účinnosti zbierané a analyzované až do 8. týždňa. Súbežné dávky perorálnych kortikosteroidov, imunomodulátorov, aminosalylicátov a antibiotík boli povolené a 75 % pacientov naďalej dostávalo najmenej jeden z týchto liekov. V oboch štúdiách boli pacienti randomizovaní na jednorazové intravenózne podanie buď odporúčanej odstupňovanej dávky približne 6 mg/kg (pozri časť 4.2 v SPC STELARA 130 mg koncentrát na infúzny roztok), fixnú dávku 130 mg ustekinumabu, alebo placebo v 0. týždni.

Pacienti v UNITI-1 na predchádzajúcej anti-TNF α terapii zlyhali alebo ju netolerovali. Približne 48 % pacientov zlyhalo na 1 predchádzajúcej anti-TNF α terapii a 52 % zlyhalo na 2 alebo 3 predchádzajúcich anti-TNF α terapiách. V tejto štúdii 29,1 % pacientov nedosiahlo dostačujúcu úvodnú odpoveď (primárni non-respondéri), 69,4 % odpovedalo, ale odpoveď neudržalo (sekundárni non-respondéri) a 36,4 % netolerovalo anti-TNF α terapiu.

Pacienti v UNITI-2 zlyhali aspoň na jednej konvenčnej terapii, vrátane kortikosteroidov alebo imunomodulátorov, a buď predtým nedostali anti-TNF- α terapiu (68,6 %), alebo anti-TNF α terapiu predtým dostali, ale na nej nezlyhali (31,4 %).

V oboch štúdiách UNITI-1 a UNITI-2 bol významne vyšší podiel pacientov s klinickou odpoveďou a remisiou v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 9). Klinická odpoveď a remisia boli významné už od 3. týždňa u pacientov liečených ustekinumabom a ďalej sa zlepšovali do 8. týždňa. V týchto indukčných štúdiách bola účinnosť vyššia a lepšie udržateľná v skupine s odstupňovanou dávkou v porovnaní so skupinou so 130 mg dávkou, a preto sa odstupňované dávkovanie odporúča pre intravenóznou indukčnú dávku.

Tabuľka 9: Indukcia klinickej odpovede a remisie v UNITI-1 a UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Odporúčaná dávka ustekinumabu N = 249	Placebo N = 209	Odporúčaná dávka ustekinumabu N = 209
Klinická remisia, 8. týždeň	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinická odpoveď (100 bodov), 6. týždeň	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinická odpoveď (100 bodov), 8. týždeň	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
Odpoveď 70 bodov, 3. týždeň	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
Odpoveď 70 bodov, 6. týždeň	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150; klinická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre CDAI minimálne o 100 bodov alebo ako stav klinickej remisie.

Odpoveď 70 bodov je definovaná ako zníženie skóre CDAI minimálne o 70 bodov.

* Zlyhania na anti-TNF α

** Zlyhania na konvenčných terapiách

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržiavacia štúdia (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 100 bodov v 8. týždni indukcie s ustekinumabom v štúdiách UNITI-1 a UNITI-2. Pacienti boli randomizovaní na subkutánny udržiavací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov, 90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov, alebo placebo počas 44 týždňov (odporúčané udržiavacie dávkovanie, pozri časť 4.2).

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

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

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov N = 129 [†]
Klinická remisia	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpoveď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remisia bez kortikosteroidov	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remisia u pacientov:			
v remisii na začiatku udržiavacej liečby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
ktorí boli zaradení zo štúdie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
ktorí neboli doteraz liečení anti-TNF α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
ktorí pristúpili zo štúdie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150; klinická odpoveď je definovaná ako zníženie CDAI minimálne o 100 bodov alebo ako stav klinickej remisie.

* Skupina s placebom sa skladala z pacientov, ktorí odpovedali na ustekinumab a boli randomizovaní na placebo na začiatku udržiavacej liečby.

[†] Pacienti so 100 bodovou klinickou odpoveďou na ustekinumab na začiatku udržiavacej liečby.

[‡] Pacienti, ktorí zlyhali na konvenčnej terapii, ale nie na anti-TNF α terapii.

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálne významné (p < 0,05)

V IM-UNITI, 29 zo 129 pacientov si neudržalo odpoveď na ustekinumab, keď boli liečení každých 12 týždňov a mali povolenú úpravu dávky tak, aby dostávali ustekinumab každých 8 týždňov. Strata odpovede bola definovaná ako skóre CDAI \geq 220 bodov a zvýšenie o 100 bodov oproti skóre CDAI pri vstupe do štúdie. U týchto pacientov bola klinická remisia dosiahnutá v prípade 41,4 % pacientov 16 týždňov po úprave dávky.

Pacienti, ktorí nezaznamenali klinickú odpoveď na indukciu ustekinumabu v 8. týždni indukčných štúdií UNITI-1 a UNITI-2 (476 pacientov), boli zaradení do nerandomizovanej časti udržiavacej štúdie (IM-UNITI) a dostávali celý čas 90 mg subkutánnu injekciu ustekinumabu. O osem týždňov neskôr dosiahlo 50,5 % pacientov klinickú odpoveď a pokračovalo v užívaní udržiavacieho dávkovania každých 8 týždňov; spomedzi týchto pacientov s pokračujúcim udržiavacím dávkovaním si väčšina udržala odpoveď (68,1 %) a dosiahla remisiu (50,2 %) v 44. týždni, t. j. v podieloch, ktoré boli podobné ako u pacientov, ktorí pôvodne odpovedali na indukciu ustekinumabu.

Zo 131 pacientov, ktorí odpovedali na indukciu ustekinumabu a boli randomizovaní do skupiny s placebom na začiatku udržiavacej štúdie, 51 následne stratilo odpoveď a dostávalo 90 mg ustekinumabu subkutánne každých 8 týždňov. Väčšina pacientov, ktorá stratila odpoveď a vrátila sa k ustekinumabu, tak urobila do 24 týždňov od indukčnej infúzie. Z týchto 51 pacientov 70,6 % dosiahlo klinickú odpoveď a 39,2 % dosiahlo klinickú remisiu 16 týždňov po podaní prvej subkutánnej dávky ustekinumabu.

V IM-UNITI boli pacienti, ktorí dokončili štúdiu až do 44. týždňa, vhodní na pokračovanie v liečbe v predĺženej štúdií. Spomedzi 718 pacientov, ktorí boli zaradení a liečení v predĺženej štúdií, boli klinická remisia a odpoveď zvyčajne udržané do 252. týždňa u pacientov, ktorí zlyhali na TNF terapiách ako aj u tých, ktorí zlyhali na konvenčných terapiách.

V predĺžení tejto štúdie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká po 5 rokoch liečby u pacientov s Crohnovou chorobou.

Endoskopia

V podštúdií sa hodnotil endoskopický vzhľad sliznice u 252 pacientov s vhodnou východiskovou endoskopickou aktivitou ochorenia. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena oproti

východiskovému skóre SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), zloženému skóre hodnotiacemu 5 ileo-kolonických segmentov na prítomnosť/veľkosť vredov, podiel povrchu sliznice pokrytej vredmi, podiel povrchu sliznice postihnutej akýmikoľvek inými léziami a prítomnosť/typ zúženia/striktúr. V 8. týždni bola po jednorazovej intravenózne indukčnej dávke zmena v SES-CD skóre väčšia v skupine s ustekinumabom (n = 155, priemerná zmena = -2,8) ako v skupine s placebom (n = 97, priemerná zmena = -0,7, p = 0,012).

Odpoveď fistuly

V podskupine pacientov so secernujúcou fistulou v úvode (8,8 %; n = 26) 12/15 (80 %) ustekinumabom liečených pacientov dosiahlo odpoveď fistuly v priebehu 44 týždňov (definovaná ako ≥ 50 % zníženie oproti východiskovému stavu v indukčnej štúdiu v počte secernujúcich fistúl) v porovnaní s 5/11 (45,5 %) dostávajúcimi placebo.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola posúdená na základe dotazníkov Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) a SF-36. V 8. týždni prejavovali pacienti dostávajúci ustekinumab štatisticky významne väčšie a klinicky významnejšie zlepšenia na celkovom skóre IBDQ a SF-36 Mental Component Summary Score v oboch štúdiách UNITI-1 a UNITI-2, a SF-36 Physical Component Summary Score v UNITI-2 pri porovnaní s placebom. Tieto zlepšenia boli všeobecne lepšie udržateľné u pacientov liečených ustekinumabom v štúdiu IM-UNITI až do 44. týždňa pri porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím bolo všeobecne udržané počas predĺženia do 252. týždňa.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť ustekinumabu sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných, multicentrických štúdiách u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2). Program klinického vývoja pozostával z jednej indukčnej štúdie s intravenóznym podávaním lieku (označovanej ako UNIFI-I) s liečbou do 16 týždňov, po ktorej nasledovala 44-týždňová randomizovaná udržiavacia štúdia so subkutánnym podávaním lieku a s vysadením lieku (ďalej len UNIFI-M), ktorá predstavovala najmenej 52 týždňov liečby.

Výsledky účinnosti prezentované pre UNIFI-I a UNIFI-M boli založené na centrálnom prehľade endoskopických vyšetrení.

Štúdia UNIFI-I zahŕňala 961 pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom pre indukčnú štúdiu bol podiel pacientov v klinickej remisii v týždni 8. Pacienti boli randomizovaní na jedno intravenózne podanie odporúčanej odstupňovanej dávky približne 6 mg/kg (pozri tabuľku 1, časť 4.2), fixnej dávky 130 mg ustekinumabu alebo placebo v týždni 0.

Boli povolené súbežné dávky perorálnych kortikosteroidov, imunomodulátorov a aminosalicylátov a 90 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov. U pacientov zaradených do štúdie musela zlyhať konvenčná liečba (kortikosteroidy alebo imunomodulátory) alebo aspoň jeden biologický liek (antagonista TNF α a/alebo vedolizumab). U 49 % pacientov zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba (94 % z nich bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby). U 51 % pacientov zlyhala biologická liečba alebo ju netolerovali. U približne 50 % pacientov zlyhala najmenej 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba (48 % z nich bolo primárni non-respondéri) a u 17 % zlyhala najmenej 1 anti-TNF α liečba a vedolizumab.

V týždni 8 bol v štúdiu UNIFI-I významne vyšší podiel pacientov v klinickej remisii v skupine liečenej ustekinumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 11). Už v týždni 2 pri najskoršej plánovanej návšteve v rámci štúdie a pri každej nasledujúcej návšteve vyšší podiel pacientov s ustekinumabom nemal rektálne krvácanie alebo dosiahol normálnu frekvenciu stolíc v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Významné rozdiely v čiastkovom Mayo skóre a symptomatickej remisii boli pozorované medzi ustekinumabom a placebom už v týždni 2.

Účinnosť bola vyššia v skupine s odstupňovanou dávkou (6 mg/kg) v porovnaní so skupinou so 130 mg dávkou vo vybraných koncových ukazovateľoch, a preto je odstupňované dávkovanie odporúčanou intravenóznou indukčnou dávkou.

Tabuľka 11: Zhrnutie kľúčových výsledkov účinnosti v štúdiu UNIFI-I (týždeň 8)

	Placebo N = 319	Odporúčaná dávka ustekinumabu[‡] N = 322
Klinická remisia*	5 %	16 % ^a
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
U pacientov, u ktorých zlyhal TNF a vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinická odpoveď[§]	31 %	62 %
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická terapia	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
U pacientov, u ktorých zlyhal TNF a vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Zhojenie sliznice[†]	14 %	27 %
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická terapia	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatická remisia[‡]	23 %	45 % ^b
Kombinovaná symptomatická remisia a zhojenie sliznice[‡]	8 %	21 % ^b

[‡] Infúzna dávka ustekinumabu s použitím dávkovacieho režimu založeného na hmotnosti špecifikovaného v tabuľke 1.

* Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 body a žiadne jednotlivé podskóre ≥ 1 .

§ Klinická odpoveď je definovaná ako pokles Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám o $\geq 30\%$ a ≥ 3 body a zároveň pokles podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

¥ TNF α antagonist a/alebo vedolizumab.

† Zhojenie sliznice je definované ako endoskopické Mayo podskóre 0 alebo 1.

‡ Symptomatická remisia je definovaná ako Mayo podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a podskóre rektálneho krvácania 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remisia a zhojenie sliznice sú definované ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1, podskóre rektálneho krvácania 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominálne významné ($p < 0,001$)

^c Nominálne významné ($p < 0,05$)

Štúdia UNIFI-M hodnotila 523 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď pri jednorazovom i.v. podaní ustekinumabu v štúdiu UNIFI-I. Pacienti boli randomizovaní na subkutánny udržiavací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov, 90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov alebo placebo počas 44 týždňov (pre odporúčané udržiavacie dávkovanie pozri časť 4.2 SPC STELARA injekčný roztok (liekovka) a injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke).

V týždni 44 bol v oboch skupinách liečených ustekinumabom významne vyšší podiel pacientov v klinickej remisii v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12: Súhrn hlavných meradiel účinnosti v štúdiu UNIFI-M (týždeň 44; 52 týždňov od podania indukčnej dávky)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov N = 176	90 mg ustekinumabu každých 12 týždňov N = 172
Klinická remisia**	24 %	44 % ^a	38% ^b

U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
U pacientov, u ktorých zlyhal TNF a vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Udržanie klinickej odpovede do týždňa 44 [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
U pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
U pacientov, u ktorých zlyhala biologická liečba [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
U pacientov, u ktorých zlyhal TNF a vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Zhojenie sliznice [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Udržanie klinickej remisie do týždňa 44 [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Klinická remisia bez kortikosteroidov [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Dlhodobá remisia ^l	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatická remisia [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinovaná symptomatická remisia a zhojenie sliznice [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Po odpovedi na i.v. ustekinumab.

** Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 body a žiadne jednotlivé podskóre ≥ 1.

§ Klinická odpoveď je definovaná ako pokles Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám o ≥ 30 % a ≥ 3 body a zároveň pokles podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

¥ TNFα antagonist a/alebo vedolizumab.

† Zhojenie sliznice je definované ako endoskopické Mayo podskóre 0 alebo 1.

£ Udržanie klinickej remisie do týždňa 44 je definované ako klinická remisia do týždňa 44 u pacientov v klinickej remisii na začiatku udržiavacej liečby.

€ Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako klinická remisia bez podávania kortikosteroidov v týždni 44.

l Dlhodobá remisia je definovaná ako čiastočná Mayo remisia pri ≥ 80 % všetkých návštev pred týždňom 44 a čiastočná Mayo remisia pri poslednej návšteve (týždeň 44).

‡ Symptomatická remisia je definovaná ako Mayo podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a podskóre rektálneho krvácania 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remisia a zhojenie sliznice sú definované ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1, podskóre rektálneho krvácania 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1.

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Nominálne významné (p < 0,001)

^d Nominálne významné (p < 0,05)

^e Nie je štatisticky významné

Priaznivý účinok ustekinumabu na klinickú odpoveď, hojenie slizníc a klinickú remisiu sa pozoroval pri indukčnej a udržiavacej liečbe pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná, ale nie biologická liečba, ako aj u pacientov, u ktorých zlyhala aspoň jedna predchádzajúca liečba antagonistom TNFα vrátane pacientov bez primárnej odpovede na terapiu antagonistami TNFα. Priaznivý účinok sa pozoroval aj pri indukčnej liečbe pacientov, u ktorých zlyhala aspoň jedna predchádzajúca liečba antagonistami TNFα a vedolizumab, avšak počet pacientov v tejto podskupine bol príliš malý na to, aby sa dali vyvodiť konečné závery o priaznivom účinku v tejto skupine počas udržiavacej liečby.

Respondéri na indukčnú liečbu ustekinumabom v týždni 16

Pacienti liečení ustekinumabom, ktorí neodpovedali v týždni 8 štúdie UNIFI-I, dostali 90 mg s.c. ustekinumabu v týždni 8 (36 % pacientov). Z týchto pacientov 9 % pacientov, ktorí boli pôvodne randomizovaní na odporúčanú indukčnú dávku, dosiahlo klinickú remisiu a 58 % dosiahlo klinickú odpoveď v týždni 16.

Pacienti, ktorí nedosiahli po indukčnej dávke ustekinumabu klinickú odpoveď v týždni 8 štúdie UNIFI-I, ale dosiahli odpoveď v týždni 16 (157 pacientov), boli zaradení do nerandomizovanej časti štúdie

UNIFI-M a naďalej dostávali udržiavacie dávky každých 8 týždňov; u týchto pacientov si väčšina (62 %) udržala odpoveď a 30 % dosiahlo remisiu v týždni 44.

Predĺženie štúdie

V UNIFI boli pacienti, ktorí dokončili štúdiu do 44. týždňa, vhodní na pokračovanie v liečbe v predĺženej štúdii. Spomedzi 588 pacientov, ktorí boli zaradení a liečení v predĺženej štúdii, bola symptomatická remisia udržaná do 92. týždňa u pacientov, ktorí zlyhali na konvenčnej terapii (ale nie na biologickej terapii) a u tých, ktorí zlyhali na biologickej terapii vrátane tých, ktorí zlyhali na anti-TNF terapii a terapii vedolizumabom.

V predĺžení tejto štúdie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká po 2 rokoch liečby u pacientov s ulceróznou kolitídou.

Endoskopická normalizácia

Endoskopická normalizácia bola definovaná ako endoskopické Mayo podskóre 0 a bola pozorovaná už v týždni 8 štúdie UNIFI-I. V týždni 44 štúdie UNIFI-M bola dosiahnutá u 24 % resp. 29 % pacientov liečených ustekinumabom každých 12 resp. 8 týždňov v porovnaní s 18 % pacientov v skupine s placebom.

Histologické a histo-endoskopické zhojenie slizníc

Histologické zhojenie (definované ako infiltrácia neutrofilov v < 5 % krýpt, bez deštrukcie a bez erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva) sa hodnotilo v týždni 8 štúdie UNIFI-I a v týždni 44 štúdie UNIFI-M. V týždni 8 po jednorazovej intravenózne indukčnej dávke významne vyššie podiely pacientov v odporúčanej dávkovej skupine dosiahli histologické zhojenie (36 %) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (22 %). V týždni 44 sa pozorovalo udržanie tohto účinku u významne vyššieho počtu pacientov s histologickým zhojením v skupine, ktorá dostávala ustekinumab každých 12 týždňov (54 %) resp. každých 8 týždňov (59 %), v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo (33 %).

Kombinovaný koncový ukazovateľ histo-endoskopického zhojenia sliznice definovaný ako stav, keď pacienti dosiahli zhojenia sliznice aj histologické zhojenie, sa hodnotil v týždni 8 štúdie UNIFI-I a v týždni 44 štúdie UNIFI-M. Pacienti liečení ustekinumabom v odporúčanej dávke preukázali významné zlepšenie v koncovom ukazovateli histo-endoskopického zhojenia sliznice v týždni 8 v skupine s ustekinumabom (18 %) v porovnaní so skupinou s placebom (9 %). V týždni 44 sa pozorovalo udržanie tohto účinku u významne vyššieho počtu pacientov s histo-endoskopickým zhojením sliznice v skupine, ktorá dostávala ustekinumab každých 12 týždňov (39 %) resp. každých 8 týždňov (46 %), v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo (24 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola hodnotená pomocou Dotazníka pre zápalové ochorenie čriev (IBDQ), dotazníkov SF-36 a EuroQoL-5D (EQ-5D).

V týždni 8 štúdie UNIFI-I pacienti liečení ustekinumabom vykazovali významne väčšie a klinicky významné zlepšenie celkového skóre IBDQ, EQ-5D a EQ-5D VAS, skóre súhrnnej hodnoty mentálnych komponentov SF-36 a skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF-36 v porovnaní s placebom. Tieto zlepšenia sa udržali u pacientov liečených ustekinumabom v štúdii UNIFI-M až do týždňa 44. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím, merané pomocou IBDQ a SF-36, sa udržalo počas predĺženia až do 92. týždňa.

Pacienti, ktorí dostávali ustekinumab, mali významne väčšie zlepšenie v produktivite práce, ktoré sa prejavilo väčším znížením celkového obmedzenia v práci, aj v obmedzení aktivity hodnotenej podľa dotazníka WPAI-GH v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Hospitalizácie a operácie súvisiace s ulceróznou kolitídou (UC)

Do týždňa 8 štúdie UNIFI-I bol podiel pacientov hospitalizovaných v súvislosti s UC významne nižší u pacientov v skupine s odporúčanou dávkou ustekinumabu (1,6 %, 5/322) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (4,4 %, 14/319) a žiaden pacient nebol operovaný v súvislosti s UC spomedzi

tých, ktorí dostávali ustekinumab v odporúčanej indukčnej dávke, v porovnaní s 0,6 % (2/319) pacientov v skupine s placebom.

Do týždňa 44 štúdie UNIFI-M sa pozoroval významne nižší počet hospitalizácií spojených s UC u pacientov v kombinovanej skupine s ustekinumabom (2,0 %, 7/348) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (5,7 %, 10/175). Nižší počet pacientov v skupine s ustekinumabom (0,6 %, 2/348) podstúpil do týždňa 44 operácie súvisiace s UC v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (1,7 %, 3/175).

Imunogenita

Počas liečby ustekinumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti ustekinumabu a väčšina z nich sú neutralizujúce protilátky. Tvorba protilátok proti ustekinumabu je spojená so zvýšeným klírensom aj so zníženou účinnosťou ustekinumabu; to sa netýka pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou, kde nebola znížená účinnosť pozorovaná. Neexistuje jasná korelácia medzi prítomnosťou protilátok proti ustekinumabu a výskytom reakcií v mieste vpichu injekcie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ustekinumabom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerný čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v sére (t_{max}) bol 8,5 dňa po jednorazovom subkutánnom podaní dávky 90 mg zdravým jedincom. Priemerné hodnoty t_{max} ustekinumabu po jednorazovom subkutánnom podaní dávky buď 45 mg, alebo 90 mg pacientom so psoriázou boli porovnateľné s hodnotami pozorovanými u zdravých jedincov.

Absolútna biologická dostupnosť ustekinumabu po jednorazovom subkutánnom podaní u pacientov so psoriázou bola stanovená na 57,2 %.

Distribúcia

Medián distribučného objemu počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní pacientom so psoriázou sa pohyboval v rozsahu od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformácia

Presná metabolická dráha ustekinumabu nie je známa.

Eliminácia

Medián systémového klírensu (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní sa u pacientov so psoriázou pohyboval v rozsahu od 1,99 do 2,34 ml/deň/kg. Medián polčasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu bol približne 3 týždne u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou v rozsahu od 15 do 32 dní počas všetkých štúdií zameraných na psoriázu a psoriatickú artritídu. V populačnej farmakokinetickej analýze zdanlivý klírens (CL/F) bol 0,465 l/deň a zdanlivý distribučný objem (V/F) 15,7 l u pacientov so psoriázou. Pohlavie pacientov nemalo vplyv na CL/F ustekinumabu. V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistila tendencia k vyššiemu klírensu ustekinumabu u pacientov s pozitívnym testom na protilátky proti ustekinumabu.

Linearita dávky

U pacientov so psoriázou sa systémová expozícia ustekinumabu (C_{max} a AUC) zvyšovala proporcionálne v závislosti na dávke po jednorazovom intravenóznom podaní v rozsahu dávok od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg alebo po jednorazovom subkutánnom podaní v rozsahu dávok od približne 24 mg do 240 mg.

Jednorazová dávka verus opakované dávky

Časové profily ustekinumabu v sére boli zvyčajne po jednorazovom alebo opakovanom podaní subkutánnej dávky predikovateľné. U pacientov so psoriázou sa rovnovážna koncentrácia ustekinumabu v sére dosiahla v 28. týždni po počiatkových subkutánnych dávkach v 0. a 4. týždni, po čom sa dávky podávali každých 12 týždňov. Priemerná rovnovážna spodná hodnota koncentrácie sa pohybovala od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) a od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Nedochádzalo k zjavnej kumulácii sérovej koncentrácie ustekinumabu v priebehu času, keď sa podával subkutánne každých 12 týždňov.

Pacientom s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou sa po intravenózne dávke ~ 6 mg/kg podávala počnúc 8. týždňom subkutánna udržiavacia dávka 90 mg ustekinumabu každých 8 alebo 12 týždňov. Rovnovážna koncentrácia ustekinumabu sa dosiahla na začiatku druhej udržiavacej dávky. Medián minimálnych koncentrácií v rovnovážnom stave sa u pacientov s Crohnovou chorobou pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml pre 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov v tomto poradí. Medián minimálnych koncentrácií v rovnovážnom stave sa u pacientov s ulceróznou kolitídou pohyboval od 2,69 µg/ml do 3,09 µg/ml resp. od 0,92 µg/ml do 1,19 µg/ml pre 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov resp. každých 12 týždňov. Rovnovážne priebežné hladiny ustekinumabu po podaní 90 mg ustekinumabu každých 8 týždňov súviseli s vyššími mierami klinickej remisie v porovnaní s rovnovážnymi priebežnými hladinami po 90 mg každých 12 týždňov.

Vplyv hmotnosti na farmakokinetiku

V populačnej farmakokinetickej analýze údajov od pacientov so psoriázou sa ukázalo, že telesná hmotnosť je najvýznamnejším činiteľom ovplyvňujúcim klírens ustekinumabu. Priemerný CL/F u pacientov s hmotnosťou > 100 kg bol približne o 55 % vyšší v porovnaní s pacientmi s hmotnosťou ≤ 100 kg. Priemerný V/F u pacientov s hmotnosťou > 100 kg bol približne o 37 % vyšší v porovnaní s pacientmi s hmotnosťou ≤ 100 kg. Priemerná spodná hladina sérovej koncentrácie ustekinumabu u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) v skupine dostávajúcej dávku 90 mg bola porovnateľná s koncentráciou u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou (≤ 100 kg) v skupine dostávajúcej dávku 45 mg. Podobné výsledky sa dosiahli v potvrdzujúcej populačnej farmakokinetickej analýze použitím údajov od pacientov so psoriatickou artritídou.

Úprava frekvencie dávkovania

Spomedzi pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou mali na základe pozorovaných údajov a populačných farmakokinetických analýz randomizovaní pacienti, ktorí stratili odpoveď na liečbu, nižšie koncentrácie sérového ustekinumabu v priebehu času ako pacienti, ktorí nestratili odpoveď. Pri Crohrovej chorobe bola úprava dávky z 90 mg každých 12 týždňov na 90 mg každých 8 týždňov spojená so zvýšením minimálnych sérových koncentrácií ustekinumabu a sprievodným zvýšením účinnosti. Pri ulceróznej kolitíde simulácie založené na populačnom farmakokinetickom modeli preukázali, že úprava dávkovania z 90 mg každých 12 týždňov na každých 8 týždňov bude mať za následok 3-násobné zvýšenie minimálnych koncentrácií ustekinumabu v rovnovážnom stave. Okrem toho na základe údajov o pacientoch s ulceróznou kolitídou z klinických štúdií sa zistil pozitívny vzťah expozícia – odpoveď medzi minimálnymi koncentraciami a klinickou remisiou a zhojením sliznice.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetické údaje týkajúce sa pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene nie sú k dispozícii.

Neuskutočnili sa žiadne špeciálne štúdie so staršími pacientmi.

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

U pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou bola variabilita klírnsu ustekinumabu ovplyvnená telesnou hmotnosťou, hladinou albumínu v sére, pohlavím a úrovňou protilátok proti ustekinumabu, pričom telesná hmotnosť bol hlavný kovariát ovplyvňujúci distribučný objem. Okrem toho pri Crohrovej chorobe bol klírens ovplyvnený C-reaktívnym proteínom, úrovňou zlyhania

antagonistov TNF a rasou (ázijská rasa oproti neázijskej rase). Vplyv týchto kovariátov bol v rozmedzí $\pm 20\%$ typickej alebo referenčnej hodnoty príslušného PK parametra, takže úprava dávky nie je pre tieto kovariáty potrebná. Súbežné používanie imunomodulátorov nemalo významný vplyv na dispozíciu ustekinumabu.

V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistil žiadny vplyv tabaku alebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

U pediatrických pacientov so psoriázou vo veku 6 až 17 rokov liečených odporúčanou dávkou odvodenou od hmotnosti boli koncentrácie ustekinumabu v sére zvyčajne porovnateľné s koncentraciami u dospelých psoriatickej populácie liečenej dávkou pre dospelých. U pediatrických psoriatických pacientov vo veku 12–17 rokov (CADMUS) liečených polovicou odporúčanej dávky odvodené od hmotnosti boli koncentrácie ustekinumabu v sére zvyčajne nižšie ako koncentrácie u dospelých.

Regulovanie enzýmov CYP450

Účinky IL-12 alebo IL-23 na reguláciu enzýmov CYP450 boli hodnotené v *in vitro* štúdií na ľudských hepatocytoch, čo preukázalo, že IL-12 a/alebo IL-23 v sérových koncentráciách 10 ng/ml nemenia aktivitu ľudských enzýmov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4; pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní a vývojovej a reprodukčnej toxicity, vrátane farmakologického hodnotenia bezpečnosti, neodhalili žiadne osobitné riziko (napr. orgánovej toxicity) pre ľudí. V štúdiách vývojovej a reprodukčnej toxicity na makakoch sa nepozorovali ani nežiaduce účinky na fertilitu samcov, ani vrodené chyby alebo vývojová toxicita. Takisto sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samíc pri použití analogickej protilátky proti IL-12/23 na myšiach.

Hladiny dávok v štúdiách na zvieratách boli približne až 45-násobne vyššie než je najvyššia ekvivalentná dávka určená na podanie pacientom so psoriázou a výsledné vrcholové sérové koncentrácie u opíc boli viac než 100-násobne vyššie než koncentrácia pozorovaná u ľudí.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
histidínium-monohydrochlorid, monohydrát
polysorbát 80
sacharóza
voda, na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

STELARA 45 mg injekčný roztok
2 roky

STELARA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
3 roky

STELARA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
3 roky

Jednotlivé naplnené injekčné striekačky možno uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C jednorazovo maximálne počas 30 dní v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom. Zaznamenajte dátum, kedy ste prvýkrát vybrali naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a dátum likvidácie na miesto na to určené na škatuli. Dátum likvidácie nesmie presiahnuť pôvodný dátum expirácie uvedený na škatuli. Ak bola injekčná striekačka uchovávaná pri izbovej teplote (do 30 °C), nemá sa naspäť vrátiť do chladničky. Injekčnú striekačku zlikvidujte, ak sa nepoužije do 30 dní uchovávaní pri izbovej teplote alebo v čase pôvodnej expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Uchovávajúte injekčnú liekovku alebo naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

V prípade potreby môžu byť jednotlivé naplnené injekčné striekačky uchovávané pri izbovej teplote do 30 °C (pozri časť 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

STELARA 45 mg injekčný roztok

0,5 ml sterilného roztoku v 2 ml injekčnej liekovke zo skla typu I uzavretej gumovou zátkou potiahnutou butylom.

STELARA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

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

STELARA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1 ml roztoku v 1 ml striekačke zo skla typu I s pripevnenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom ihly, ktorý obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Na striekačke je pripevnený bezpečnostný kryt.

V jednom balení je 1 injekčná liekovka alebo 1 naplnená striekačka s liekom STELARA.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok v injekčnej liekovke alebo naplnenej striekačke so STELAROU sa nemá pretrepávať. Pred subkutánnym podaním treba roztok vizuálne skontrolovať, či nevidno pevné prachové častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok je číry až slabo opalescentný, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať drobné priesvitné alebo biele častice proteínu. Takýto vzhľad nie je pre proteínové roztoky nezvyčajný. Liek sa nemá použiť, ak roztok zmenil farbu alebo je mútny, alebo ak sú prítomné cudzorodé pevné častice. Pred podaním sa má umožniť, aby STELARA dosiahla izbovú teplotu (približne pol hodiny). Podrobné informácie o použití sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

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

Pri použití jednorazovej injekčnej liekovky sa odporúča 1 ml injekčná striekačka s 27G 1/2-palcovou (13 mm) ihlou.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

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

STELARA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
EU/1/08/494/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. január 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. september 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021

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