

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STELARA 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

STELARA 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

STELARA 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 45 mg ustekinumab σε 0,5 ml.

STELARA 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 90 mg ustekinumab σε 1 ml.

Το ustekinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης (IL)-12/23 που παράγεται σε μια κυτταρική γραμμή μυελώματος ποντικών με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

STELARA 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Ενέσιμο διάλυμα.

STELARA 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι διαυγές ως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ψωρίαση κατά πλάκας

Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες που δεν ανταποκρίθηκαν, ή παρουσιάζουν αντενδείξεις ή έχουν δυσανεξία σε άλλες συστηματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης (MTX) ή της φωτοθεραπείας (PUVA, ψωραλένιο και υπεριώδης ακτινοβολία Α) (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και έφηβους ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών και άνω, οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με, ή έχουν δυσανεξία σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Ψωριασική αρθρίτιδα (PsA)

Το STELARA, μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX, ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη-βιολογικό αντιρευματικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο (DMARD) υπήρξε ανεπαρκής (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Νόσος του Crohn

Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε ανταγωνιστή του TNFα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις

θεραπείες.

#### Ελκώδης κολίτιδα

Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το STELARA προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρών, έμπειρων στη διάγνωση και τη θεραπεία καταστάσεων για τις οποίες ενδείκνυται το STELARA.

#### Δοσολογία

##### Ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δοσολογία του STELARA είναι μια αρχική δόση των 45 mg χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από μία δόση των 45 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε θεραπεία διάρκειας έως 28 εβδομάδων πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

##### *Ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg*

Για ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg η αρχική δόση είναι 90 mg χορηγούμενη υποδόρια, η οποία ακολουθείται από μία δόση των 90 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, τα 45 mg έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικά. Ωστόσο, τα 90 mg παρουσίασαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 5.1, Πίνακα 4).

##### Ψωριασική αρθρίτιδα (PsA)

Η συνιστώμενη δοσολογία του STELARA είναι μία αρχική δόση των 45 mg χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από μία δόση των 45 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν 90 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg.

Σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε θεραπεία διάρκειας έως 28 εβδομάδων πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

##### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Το STELARA δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών ή σε παιδιά με ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

##### Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας (ηλικία 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση του STELARA βάσει του σωματικού βάρους φαίνεται παρακάτω (Πίνακες 1 και 2). Το STELARA πρέπει να χορηγείται στις Εβδομάδες 0 και 4, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

*Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση του STELARA για παιδιατρική ψωρίαση*

Σωματικό βάρος κατά την χορήγηση της δόσης	Συνιστώμενη δόση
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Για να υπολογιστεί ο όγκος της ένεσης (ml) για ασθενείς < 60 kg, χρησιμοποιήστε τον ακόλουθο τύπο: σωματικό βάρος (kg) x 0,0083 (ml/kg) ή δείτε τον Πίνακα 2. Ο υπολογισμένος όγκος θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο 0,01 ml και να χορηγείται με χρήση βαθμονομημένης σύριγγας του 1 ml. Διατίθεται φιαλίδιο των 45 mg για παιδιατρικούς ασθενείς που χρειάζεται να λάβουν λιγότερο από την πλήρη δόση των 45 mg.

Πίνακας 2: Όγκος ένεσης του STELARA για παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση και βάρος < 60 kg

Σωματικό βάρος κατά την χορήγηση της δόσης (kg)	Δόση (mg)	Όγκος ένεσης (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

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν δείξει καμία ανταπόκριση έως και τις 28 εβδομάδες θεραπείας.

#### Νόσος του Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα

Στη θεραπευτική αγωγή, η πρώτη δόση του STELARA χορηγείται ενδοφλεβίως. Για τη δοσολογία της ενδοφλέβιας αγωγής, βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του STELARA 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η πρώτη υποδόρια χορήγηση των 90 mg STELARA πρέπει να πραγματοποιείται την εβδομάδα 8 μετά την ενδοφλέβια δόση. Μετά από αυτό, συνιστάται χορήγηση κάθε 12 εβδομάδες.

Ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει επαρκή ανταπόκριση στις 8 εβδομάδες μετά την πρώτη υποδόρια δόση, μπορεί να λάβουν μια δεύτερη υποδόρια δόση αυτή τη χρονική στιγμή (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς που χάνουν την ανταπόκριση στην δοσολογία ανά 12 εβδομάδες μπορεί να επωφεληθούν από την αύξηση της συχνότητας της δοσολογίας σε ανά 8 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1, παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς μπορεί στη συνέχεια να λαμβάνουν δόση κάθε 8 εβδομάδες ή κάθε 12 εβδομάδες σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας στους ασθενείς που δεν εμφανίζουν ενδείξεις οφέλους από τη θεραπεία 16 εβδομάδες μετά την IV δόση επαγωγής ή 16 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε ανά 8 εβδομάδες δοσολογία συντήρησης.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν στη διάρκεια της θεραπείας με το STELARA. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με STELARA, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με τα πρότυπα φροντίδας.

Στη νόσο του Crohn ή στην Ελκώδη Κολίτιδα, εάν η θεραπεία διακοπεί, η επανέναρξη της θεραπείας με υποδόρια χορήγηση κάθε 8 εβδομάδες είναι ασφαλής και αποτελεσματική.

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Το STELARA δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA για τη θεραπεία της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το STELARA 45 mg και 90 mg σε προγεμισμένες σύριγγες χορηγείται με υποδόρια ένεση μόνο. Εάν είναι δυνατό, περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους μπορούν να κάνουν την ένεση του STELARA εάν το κρίνει σωστό ο θεράπων ιατρός. Παρόλα αυτά ο θεράπων ιατρός πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να κάνουν την ένεση με τη συνταγογραφούμενη ποσότητα του STELARA σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση δίδονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Για περαιτέρω οδηγίες που αφορούν την προετοιμασία και τις ιδιαίτερες προφυλάξεις για το χειρισμό, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.

Κλινικά σημαντική, ενεργή λοίμωξη (π.χ. ενεργή φυματίωση, βλέπε παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Λοιμώξεις

Το ustekinumab μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν STELARA (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab.

Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του STELARA σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με STELARA, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από φυματίωση. Το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης πρέπει να ξεκινά πριν από τη χορήγηση του STELARA. Το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της φυματίωσης πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη χορήγησης του STELARA σε ασθενείς με ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μια επαρκής προηγούμενη θεραπεία. Ασθενείς που λαμβάνουν STELARA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ενεργού φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας.

Πρέπει να γίνει υπόδειξη στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και το STELARA δεν πρέπει να χορηγηθεί μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη.

#### Κακοήθειες

Τα ανοσοκατασταλτικά όπως το ustekinumab αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο κακοήθειας. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν STELARA στα πλαίσια κλινικών μελετών ανέπτυξαν δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες που να συνεχίζουν τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια κατά τη λήψη του STELARA. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση του STELARA στους ασθενείς αυτούς.

Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενείς με ιατρικό ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή όσοι έχουν ιστορικό φωτοθεραπείας (PUVA), πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

##### Συστηματικές

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του

προϊόντος, σε μερικές περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία. Έχουν εμφανιστεί αναφυλαξία και αγγειοοίδημα. Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και να διακοπεί η χορήγηση του STELARA (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### *Αναπνευστικές*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αλλεργικής κυνελίτιδας, ηωσινοφιλικής πνευμονίας και μη λοιμώδους οργανωτικής πνευμονίας κατά τη χρήση του ustekinumab μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν βήχα, δύσπνοια και διάμεσες διηθήσεις μετά από μία έως τρεις δόσεις. Οι σοβαρές εκβάσεις περιελάμβαναν αναπνευστική ανεπάρκεια και παρατεταμένη νοσηλεία. Βελτίωση αναφέρθηκε μετά τη διακοπή του ustekinumab και επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση που η πιθανότητα λοίμωξης έχει αποκλειστεί και η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη, διακόψτε το ustekinumab και ξεκινήστε κατάλληλη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### *Ευαισθησία στο λάτεξ*

Το κάλυμμα της βελόνας της σύριγγας στην προγεμισμένη σύριγγα του STELARA κατασκευάζεται από φυσικό καουτσούκ (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα ευαίσθητα στο λάτεξ.

#### Εμβολιασμοί

Συνιστάται να μη συγχωρηγούνται εμβόλια ζώντων ιών ή βακτηρίων (όπως ο Βάκιλλος των Calmette και Guérin (BCG)) με το STELARA. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν πρόσφατα λάβει εμβόλια με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λάμβαναν STELARA. Πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το STELARA πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξαναρχίσει τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοντες ιατροί πρέπει να συμβουλευούνται την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για πρόσθετη πληροφόρηση και οδηγίες σχετικά με την παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν STELARA μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα αδρανοποιημένα ή μη ζώντα εμβόλια.

Η μακροχρόνια θεραπεία με STELARA δεν καταστέλλει τη χυμική ανοσολογική απάντηση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο ή το εμβόλιο για τον τέτανο (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Παράλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η παράλληλη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών και του STELARA ή κατά τη μετάβαση από άλλα βιολογικά ανοσοκατασταλτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ανοσοθεραπεία

Το STELARA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ανοσοθεραπεία για αλλεργία. Δεν είναι γνωστό εάν το STELARA μπορεί να επηρεάσει την ανοσοθεραπεία για αλλεργία.

#### Σοβαρές δερματοπάθειες

Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με ustekinumab (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να αναπτύξουν ερυθροδερμική ψωρίαση στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους. Τα συμπτώματα της ερυθροδερμικής ψωρίασης ενδέχεται να μην διακρίνονται κλινικά από την αποφολιδωτική

δερματίτιδα. Κατά την παρακολούθηση της ψωρίασης του ασθενούς, οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, θα πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία. Το STELARA θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υπόνοια αντίδρασης στο φάρμακο.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν STELARA, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς σε κλινικές μελέτες στις εγκεκριμένες ενδείξεις, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν ήταν επαρκής ώστε να καθοριστεί εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Λόγω της υψηλότερης επίπτωσης λοιμώξεων γενικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ζώντα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το STELARA (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους. Στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού των μελετών φάσης 3, διερευνήθηκε η επίδραση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων παράλληλων φαρμακευτικών προϊόντων σε ασθενείς με ψωρίαση (συμπεριλαμβανομένων της παρακεταμόλης, της ιβουπροφαίνης, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, της μετορφίνης, της ατορβαστατίνης, της λεβοθυροξίνης) στη φαρμακοκινητική του ustekinumab. Δεν υπήρξαν ενδείξεις αλληλεπίδρασης με αυτά τα παράλληλα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Η βάση για την ανάλυση αυτή ήταν ότι τουλάχιστον 100 ασθενείς (> 5% του μελετούμενου πληθυσμού) έλαβαν θεραπεία με παράλληλη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων για τουλάχιστον το 90% της περιόδου μελέτης. Η φαρμακοκινητική του ustekinumab δεν επηρεάστηκε από την παράλληλη χρήση MTX, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, 6-μερκαπτοπουρίνης, αζαθειοπρίνης και από στόματος κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, ή από την προηγούμενη έκθεση σε παράγοντες αντι-TNFα, σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ή νόσο του Crohn ή από την προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες (δηλ., παράγοντες αντι-TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Τα αποτελέσματα μίας μελέτης *in vitro* δεν υποδεικνύουν την ανάγκη για προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα υποστρώματα του CYP450 (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ustekinumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην κύηση, στην πρώιμη εμβρυακή/όψιμη εμβρυακή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του STELARA κατά την κύηση.



### Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι το ustekinumab εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό αν το ustekinumab απορροφάται συστηματικά μετά την κατάποση. Λόγω του ενδεχόμενου ανεπιθύμητων αντιδράσεων από το ustekinumab σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 15 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το STELARA, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του παιδιού από το θηλασμό και το όφελος της γυναίκας από τη θεραπεία με STELARA.

### Γονιμότητα

Η επίδραση του ustekinumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το STELARA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) στις ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες με το ustekinumab ήταν ρινοφαρυγγίτιδα και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες από αυτές θεωρήθηκαν ήπιες και δεν επέβαλαν τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για το STELARA είναι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση ενηλίκων στο ustekinumab σε 14 μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 σε 6.709 ασθενείς (4.135 με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, 1.749 με νόσο του Crohn και 825 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα). Αυτά περιλαμβάνουν έκθεση στο STELARA στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για τουλάχιστον 6 μήνες ή 1 έτος (4.577 και 3.253 ασθενείς, αντιστοίχως, με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα) και έκθεση για τουλάχιστον 4 ή 5 έτη (1.482 και 838 ασθενείς με ψωρίαση, αντιστοίχως).

Ο Πίνακας 3 παρέχει έναν κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα σε ενήλικες, καθώς επίσης και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης: Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα, οδοντικές λοιμώξεις, έρπης ζωστήρ, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αιδοιοκολπική μυκωτική λοίμωξη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης) Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία Όχι συχνές: Παράλυση προσωπικού νεύρου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές: Στοματοφαρυγγικό άλγος Όχι συχνές: Ρινική συμφόρηση Σπάνιες: Αλλεργική κυψελίτιδα, ηωσινοφιλική πνευμονία Πολύ σπάνιες: Οργανωτική πνευμονία*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: Διάρροια, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Κνησμός Όχι συχνές: Φλυκταινώδης ψωρίαση, αποφολίδωση δέρματος, ακμή Σπάνιες: Αποφολιδωτική δερματίτιδα, αγγειίτιδα από υπερευαισθησία Πολύ σπάνιες: Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές: Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές: Κόπωση, ερύθημα στη θέση ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης Όχι συχνές: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, αιματώματος, σκλήρυνσης, οιδήματος και κνησμού), εξασθένηση

\* Βλέπε παράγραφο 4.4, Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, τα ποσοστά λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ustekinumab και εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο αυτών των κλινικών μελετών, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 1,36 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και 1,34 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,03 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (30 σοβαρές λοιμώξεις σε 930 ανθρωπόετη παρακολούθησης) και 0,03 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (15 σοβαρές λοιμώξεις σε 434 ανθρωπόετη παρακολούθησης) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την

ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 11.581 ανθρωποέτη έκθεσης σε 6.709 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,0 έτος, 1,1 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,91 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (199 σοβαρές λοιμώξεις σε 11.581 ανθρωποέτη παρακολούθησης) και οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν πνευμονία, απόστημα του πρωκτού, κυτταρίτιδα, εκκολπωματίτιδα, γαστρεντερίτιδα και ιογενείς λοιμώξεις.

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση που παράλληλα λάμβαναν αγωγή με ισονιαζίδη δεν ανέπτυξαν φυματίωση.

### Κακοήθειες

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η επίπτωση κακοηθειών, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν 0,11 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (1 ασθενής σε 929 ανθρωποέτη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,23 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 434 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,43 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (4 ασθενείς σε 929 ανθρωποέτη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,46 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (2 ασθενείς σε 433 ανθρωποέτη παρακολούθησης).

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 11.561 ανθρωποέτη έκθεσης σε 6.709 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,0 έτος, 1,1 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Αναφέρθηκαν κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, σε 62 ασθενείς σε 11.561 ανθρωποέτη παρακολούθησης (επίπτωση 0,54 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab). Η επίπτωση κακοηθειών που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό (προτυπωμένο ηλικίο επίπτωσης 0,93 [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,71, 1,20], προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή). Οι πιο συχνά παρατηρούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν καρκίνος του προστάτη, ορθοκολικός καρκίνος, μελάνωμα και καρκίνος του μαστού. Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,49 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (56 ασθενείς σε 11.545 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η αναλογία των ασθενών με βασικοκυτταρικό έναντι ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (3:1) είναι συγκρίσιμη με την αναμενόμενη αναλογία στο γενικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων περιόδων των κλινικών μελετών για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα του ustekinumab, παρατηρήθηκαν εξάνθημα και κνίδωση, το καθένα σε ποσοστό < 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας*

Η ασφάλεια του ustekinumab έχει μελετηθεί σε δύο φάσης 3 μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Η πρώτη διεξήχθη σε 110 ασθενείς 12-17 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 60 εβδομάδες και η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε 44 ασθενείς 6 έως 11 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 56 εβδομάδες. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο μελέτες με δεδομένα για την ασφάλεια έως 1 έτους ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως εφάπαξ δόσεις μέχρι 6 mg/kg χωρίς να περιοριστεί η δόση λόγω τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC05.

#### Μηχανισμός δράσης

Το ustekinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα που συνδέεται με ειδικότητα με την κοινή πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των ανθρώπινων κυτταροκινών ιντερλευκίνη (IL)-12 και IL-23. Το ustekinumab αναστέλλει τη βιοδραστικότητα των ανθρώπινων IL-12 και IL-23 εμποδίζοντας την p40 να συνδεθεί με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα IL-12Rβ1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Το ustekinumab δεν μπορεί να συνδεθεί με την IL-12 ή την IL-23 που είναι ήδη συνδεδεμένες με επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς IL-12Rβ1. Συνεπώς, το ustekinumab δεν είναι πιθανό να συνεισφέρει στη μεσολαβούμενη από αντισώματα ή από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα των κυττάρων με τους υποδοχείς IL-12 και/ή IL-23. Οι IL-12 και IL-23 είναι ετεροδιμερείς κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Και οι δύο κυτταροκίνες λαμβάνουν μέρος στις ανοσολογικές λειτουργίες. Η IL-12 διεγείρει τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK) και προωθεί τη διαφοροποίηση των CD4+ T κυττάρων προς το φαινότυπο των βοηθητικών κυττάρων T 1 (Th1), η IL-23 επάγει την οδό των βοηθητικών κυττάρων T 17 (Th17). Ωστόσο, η μη φυσιολογική ρύθμιση των IL-12 και IL-23 έχει συσχετιστεί με ανοσο-διαμεσολαβούμενες ασθένειες, όπως η ψωρίαση, η ψωριασική αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα.

Με τη σύνδεση στην κοινή υποομάδα p40 της IL-12 και της IL-23, το ustekinumab μπορεί να ασκήσει τις κλινικές του επιδράσεις στην ψωρίαση, στην ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα μέσω της διακοπής των οδών των σχετιζόμενων με τις κυτταροκίνες των Th1 και Th17 κυττάρων, οι οποίες διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθολογία αυτών των νοσημάτων.

Στους ασθενείς με νόσο του Crohn, η θεραπεία με ustekinumab οδήγησε σε μείωση των δεικτών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων, στη διάρκεια της φάσης επαγωγής, που στη συνέχεια διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Η CPR αξιολογήθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης επέκτασης και οι μειώσεις που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια της συντήρησης γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 252.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η θεραπεία με ustekinumab οδήγησε σε μείωση των δεικτών της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της CRP και της καλπροτεκτίνης κοπράνων κατά την διάρκεια της φάσης επαγωγής, η οποία διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της φάσης συντήρησης και της μελέτης επέκτασης έως την εβδομάδα 92.

### Ανοσοποίηση

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας επέκτασης της Μελέτης Ψωρίασης 2 (PHOENIX 2), οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με STELARA για τουλάχιστον 3,5 χρόνια παρουσίασαν παρόμοιες αντισωματικές απαντήσεις τόσο στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο όσο και στο εμβόλιο για τον τέτανο όπως η ομάδα ελέγχου ασθενών με ψωρίαση που δεν έλαβε συστηματικά θεραπεία. Παρόμοια αναλογία ενηλίκων ασθενών εμφάνισε προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων κατά του πνευμονιόκοκκου και του τετάνου και οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν παρόμοιοι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν STELARA και των ασθενών στην ομάδα ελέγχου.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

#### Ψωρίαση κατά πλάκας (Ενήλικες)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ustekinumab αξιολογήθηκε σε 1.996 ασθενείς στα πλαίσια δύο τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία. Επιπρόσθετα, μία τυχαιοποιημένη, μονόπλευρα τυφλή, ενεργώς ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε το ustekinumab και το etanercept σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που δεν είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση, είχαν δυσανεξία ή αντένδειξη στην κυκλοσπορίνη, την MTX ή την PUVA.

Στη Μελέτη Ψωρίασης 1 (PHOENIX 1) αξιολογήθηκαν 766 ασθενείς. Το 53% των ασθενών αυτών είτε δεν ανταποκρίνονταν, είτε ήταν δυσανεκτικοί, ή είχαν αντένδειξη σε άλλες συστηματικές θεραπείες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ustekinumab έλαβαν δόσεις των 45 mg ή 90 mg στις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενες από την ίδια δόση κάθε 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο στις Εβδομάδες 0 και 4 άλλαξαν σε λήψη ustekinumab (είτε 45 mg είτε 90 mg) στις Εβδομάδες 12 και 16 ακολουθούμενες από λήψη δόσης κάθε 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ustekinumab και πέτυχαν ανταπόκριση του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 75 (βελτίωση του PASI τουλάχιστον κατά 75% σε σχέση με την αρχική τιμή) και στις δύο Εβδομάδες 28 και 40, επανα-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη του ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες ή του εικονικού φαρμάκου (δηλ. απόσυρση της αγωγής). Ασθενείς που επανα-τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο στην Εβδομάδα 40 ξεκίνησαν εκ νέου το ustekinumab με το αρχικό δοσολογικό σχήμα όταν εμφάνισαν μείωση κατά τουλάχιστον 50% στη βελτίωση του PASI που παρουσίασαν στην Εβδομάδα 40. Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για μέγιστο διάστημα 76 εβδομάδων μετά την πρώτη χορήγηση αγωγής στη μελέτη.

Στη Μελέτη Ψωρίασης 2 (PHOENIX 2) αξιολογήθηκαν 1.230 ασθενείς. Το 61% των ασθενών αυτών είτε δεν ανταποκρίνονταν, είτε ήταν δυσανεκτικοί, ή είχαν αντένδειξη σε άλλες συστηματικές θεραπείες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο ustekinumab έλαβαν δόσεις των 45 mg ή 90 mg στις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενες από μια συμπληρωματική δόση σε 16 εβδομάδες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο στις Εβδομάδες 0 και 4 άλλαξαν σε λήψη ustekinumab (είτε 45 mg είτε 90 mg) στις Εβδομάδες 12 και 16. Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για μέγιστο διάστημα 52 εβδομάδων μετά την πρώτη χορήγηση αγωγής στη μελέτη.

Η Μελέτη Ψωρίασης 3 (ACCEPT) αξιολόγησε 903 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση που δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά, είχαν δυσανεξία ή αντένδειξη σε άλλες συστηματικές θεραπείες, συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα του ustekinumab με το etanercept και αξιολογώντας την ασφάλεια του ustekinumab και του etanercept. Κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της φάσης ενεργού ελέγχου της μελέτης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν etanercept (50 mg δύο φορές την εβδομάδα), ustekinumab 45 mg τις Εβδομάδες 0 και 4, ή ustekinumab 90 mg τις Εβδομάδες 0 και 4.

Τα χαρακτηριστικά της ασθένειας κατά την έναρξη των μελετών παρουσίασαν γενικά συνοχή σε όλες τις ομάδες θεραπείας στις Μελέτες Ψωρίασης 1 και 2 με μια διάμεση αρχική βαθμολογία του δείκτη PASI από 17 έως 18, διάμεση αρχική τιμή Επιφάνειας Σώματος (Body Surface Area, BSA)  $\geq 20$  και διακύμανση του διάμεσου Δερματολογικού Δείκτη Ποιότητας Ζωής (Dermatology Life Quality Index, DLQI) από 10 έως 12. Κατά προσέγγιση το ένα τρίτο (Μελέτη Ψωρίασης 1) και το ένα τέταρτο

(Μελέτη Ψωρίασης 2) των ασθενών είχαν Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsA). Παρόμοια βαρύτητα της νόσου διαπιστώθηκε και στη Μελέτη Ψωρίασης 3.

Το κύριο καταληκτικό σημείο στις μελέτες αυτές ήταν η αναλογία ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση του δείκτη PASI 75 από την έναρξη έως την Εβδομάδα 12 (βλέπε Πίνακες 4 και 5).

Πίνακας 4 Περίληψη της κλινικής ανταπόκρισης στη Μελέτη Ψωρίασης 1 (PHOENIX 1) και στη Μελέτη Ψωρίασης 2 (PHOENIX 2)

	Εβδομάδα 12 2 δόσεις (Εβδομάδα 0 και Εβδομάδα 4)			Εβδομάδα 28 3 δόσεις (Εβδομάδα 0, Εβδομάδα 4 και Εβδομάδα 16)	
	Εικονικό φάρμακο	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Μελέτη Ψωρίασης 1</b>					
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	255	255	256	250	243
Αριθμός N ανταπόκρισης (%) PASI 50	26 (10%)	213 (84%) <sup>α</sup>	220 (86%) <sup>α</sup>	228 (91%)	234 (96%)
Αριθμός N ανταπόκρισης (%) PASI 75	8 (3%)	171 (67%) <sup>α</sup>	170 (66%) <sup>α</sup>	178 (71%)	191 (79%)
Αριθμός N ανταπόκρισης (%) PASI 90	5 (2%)	106 (42%) <sup>α</sup>	94 (37%) <sup>α</sup>	123 (49%)	135 (56%)
Αριθμός N PGA <sup>β</sup> χωρίς ή με ελάχιστη νόσο (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>α</sup>	156 (61%) <sup>α</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Αριθμός ασθενών ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 75 (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Αριθμός ασθενών > 100 kg	89	87	92	86	90
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 75 (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Μελέτη Ψωρίασης 2</b>					
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	410	409	411	397	400
Αριθμός N ανταπόκρισης (%) PASI 50	41 (10%)	342 (84%) <sup>α</sup>	367 (89%) <sup>α</sup>	369 (93%)	380 (95%)
Αριθμός N ανταπόκρισης (%) PASI 75	15 (4%)	273 (67%) <sup>α</sup>	311 (76%) <sup>α</sup>	276 (70%)	314 (79%)
Αριθμός N ανταπόκρισης (%) PASI 90	3 (1%)	173 (42%) <sup>α</sup>	209 (51%) <sup>α</sup>	178 (45%)	217 (54%)
Αριθμός N PGA <sup>β</sup> χωρίς ή με ελάχιστη νόσο (%)	18(4%)	277 (68%) <sup>α</sup>	300 (73%) <sup>α</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Αριθμός ασθενών ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 75 (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Αριθμός ασθενών > 100 kg	120	112	121	110	119
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 75 (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

<sup>α</sup> p < 0,001 για το ustekinumab 45 mg ή 90 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

<sup>β</sup> PGA = Συνολική Εκτίμηση Ιατρού (Physician Global Assessment)

Πίνακας 5 Περίληψη της κλινικής ανταπόκρισης την Εβδομάδα 12 στη Μελέτη Ψωρίασης 3

(ACCEPT)

	Μελέτη Ψωρίασης 3		
	Etanercept 24 δόσεις (50 mg δύο φορές την εβδομάδα)	Ustekinumab	
		2 δόσεις (Εβδομάδα 0 και Εβδομάδα 4)	
	45 mg	90 mg	
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	347	209	347
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 50 (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>α</sup>
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 75 (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>β</sup>	256 (74%) <sup>α</sup>
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 90 (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>α</sup>	155 (45%) <sup>α</sup>
Αριθμός N PGA χωρίς ή με ελάχιστη νόσο (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>α</sup>	245 (71%) <sup>α</sup>
Αριθμός ασθενών ≤ 100 kg	251	151	244
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 75 (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Αριθμός ασθενών > 100 kg	96	58	103
Αριθμός N ανταπόκρισης PASI 75 (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

<sup>α</sup> p < 0,001 για το ustekinumab 45 mg ή 90 mg σε σύγκριση με το etanercept.

<sup>β</sup> p = 0,012 για το ustekinumab 45 mg σε σύγκριση με το etanercept.

Στη Μελέτη Ψωρίασης 1 η συντήρηση του PASI 75 ήταν σημαντικά ανώτερη με συνεχή αγωγή σε σύγκριση με την απόσυρση της αγωγής (p < 0,001). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με κάθε δόση του ustekinumab. Στο 1 έτος (Εβδομάδα 52), το 89% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε αγωγή συντήρησης παρουσίασαν ανταπόκριση του PASI 75 σε σύγκριση με το 63% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε εικονικό φάρμακο (απόσυρση αγωγής) (p < 0,001). Στους 18 μήνες (Εβδομάδα 76), το 84% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε αγωγή συντήρησης παρουσίασαν ανταπόκριση του PASI 75 σε σύγκριση με το 19% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε εικονικό φάρμακο (απόσυρση αγωγής). Στα 3 έτη (Εβδομάδα 148), το 82% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε αγωγή συντήρησης παρουσίασαν ανταπόκριση του PASI 75. Στα 5 χρόνια (Εβδομάδα 244), το 80% των ασθενών που επανατυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης παρουσίασαν ανταπόκριση του PASI 75.

Σε επανα-τυχαιοποιημένους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο, οι οποίοι ξεκίνησαν εκ νέου την αρχική θεραπευτική αγωγή με ustekinumab μετά από μείωση ≥ 50% της βελτίωσης του PASI, το 85% επανέκτησε την ανταπόκριση του PASI 75 μέσα σε 12 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας.

Στη Μελέτη Ψωρίασης 1, την Εβδομάδα 2 και την Εβδομάδα 12, σημειώθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις από την έναρξη στον DLQI σε κάθε ομάδα θεραπείας με ustekinumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 28. Παρομοίως, σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στη Μελέτη Ψωρίασης 2 την Εβδομάδα 4 και 12, οι οποίες διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 24. Στη Μελέτη Ψωρίασης 1, οι βελτιώσεις στην ψωρίαση των νυχιών (Nail Psoriasis Severity Index – Δείκτης Σοβαρότητας της Ψωρίασης των Νυχιών), στη συγκεντρωτική βαθμολογία των σωματικών και ψυχικών συνιστωσών του ερωτηματολογίου SF-36 και στην Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale, VAS) του Κνησμού ήταν επίσης σημαντικές σε κάθε ομάδα θεραπείας με ustekinumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στη Μελέτη Ψωρίασης 2, η Κλίμακα Νοσοκομειακού Άγχους και Κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale, Κλίμακα HADS) και το Ερωτηματολόγιο Εργασιακών Περιορισμών (Work Limitations Questionnaire, WLQ) ήταν επίσης σημαντικά βελτιωμένα σε κάθε ομάδα θεραπείας με ustekinumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

### Ψωριασική αρθρίτιδα (PsA) (Ενήλικες)

Το ustekinumab έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, τη σωματική λειτουργικότητα και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής και μειώνει το ποσοστό εξέλιξης των βλαβών των περιφερικών αρθρώσεων σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό PsA.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ustekinumab αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε 927 ασθενείς με ενεργό PsA ( $\geq 5$  οίδηματώδεις αρθρώσεις και  $\geq 5$  ευαίσθητες αρθρώσεις) ανεξάρτητα από τη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID) ή με τροποποιητική της νόσου αντιρευματική θεραπεία (DMARD). Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες είχαν διαγνωστεί με PsA τουλάχιστον 6 μήνες πριν την ένταξή τους στις μελέτες. Εντάχθηκαν ασθενείς με κάθε υπότυπο PsA, συμπεριλαμβανομένων της πολυαρθρικής αρθρίτιδας χωρίς ένδειξη ρευματοειδών οζιδίων (39%), της σπονδυλίτιδας με περιφερική αρθρίτιδα (28%), της ασύμμετρης περιφερικής αρθρίτιδας (21%), της άπω μεσοφαλαγγικής συμμετοχής (12%) και της ακρωτηριαστικής αρθρίτιδας (0,5%). Και στις δύο μελέτες πάνω από το 70% και το 40% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα αντίστοιχα, κατά την έναρξη των μελετών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη υποδοριώς χορηγούμενου ustekinumab 45 mg, 90 mg, ή εικονικού φαρμάκου τις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενη από χορήγηση δόσης κάθε 12 εβδομάδες. Περίπου το 50% των ασθενών συνέχισε τη λήψη σταθερών δόσεων MTX ( $\leq 25$  mg/εβδομάδα).

Στη Μελέτη 1 για την PsA (PSUMMIT I) και τη Μελέτη 2 για την PsA (PSUMMIT II), το 80% και το 86% των ασθενών, αντίστοιχα, είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με DMARD. Στη Μελέτη 1 δεν επιτράπη η προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) $\alpha$ . Στη Μελέτη 2, η πλειοψηφία των ασθενών (58%,  $n = 180$ ) είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με ένα ή περισσότερους αντι-TNF $\alpha$  παράγοντα(ες), από τους οποίους άνω του 70% διέκοψαν τη θεραπεία τους με τον αντι-TNF $\alpha$  λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή δυσανεξίας που εμφανίστηκε οποιαδήποτε στιγμή.

### Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με ustekinumab οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την Εβδομάδα 24. Τα βασικά αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 παρακάτω.

Πίνακας 6 Αριθμός ασθενών που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στη Μελέτη 1 (PSUMMIT I) και στη Μελέτη 2 (PSUMMIT II) για την Ψωριασική Αρθρίτιδα την Εβδομάδα 24

	Μελέτη 1 για την Ψωριασική Αρθρίτιδα			Μελέτη 2 για την Ψωριασική Αρθρίτιδα		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
<b>Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
Ανταπόκριση ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
Ανταπόκριση ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
Ανταπόκριση ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>γ</sup>	9 (9%) <sup>γ</sup>
Αριθμός ασθενών με $\geq 3\%$ BSA <sup>δ</sup>	146	145	149	80	80	81
Ανταπόκριση PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
Ανταπόκριση PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Συνδυασμένη Ανταπόκριση PASI 75 και ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Αριθμός ασθενών <math>\leq 100</math> kg</b>	<b>154</b>	<b>153</b>	<b>154</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>73</b>



Ανταπόκριση ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Αριθμός ασθενών με $\geq 3\%$ BSA <sup>δ</sup>	105	105	111	54	58	57
Ανταπόκριση PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Αριθμός ασθενών &gt; 100 kg</b>	52	52	50	30	29	31
Ανταπόκριση ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Αριθμός ασθενών με $\geq 3\%$ BSA <sup>δ</sup>	41	40	38	26	22	24
Ανταπόκριση PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>α</sup> p < 0,001

<sup>β</sup> p < 0,05

<sup>γ</sup> p = NS

<sup>δ</sup> Αριθμός ασθενών με  $\geq 3\%$  BSA προσβολή επιφάνειας δέρματος από ψωρίαση κατά την έναρξη της μελέτης

Οι ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70 εξακολούθησαν να βελτιώνονται ή διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52 (Μελέτη 1 και 2 για την PsA) και την Εβδομάδα 100 (Μελέτη 1 για την PsA). Στη Μελέτη 1 για την PsA, ανταποκρίσεις ACR 20 την Εβδομάδα 100 επετεύχθησαν από το 57% και 64%, στα 45 mg και τα 90 mg, αντίστοιχα. Στη μελέτη 2 για την PsA, ανταποκρίσεις ACR 20 την Εβδομάδα 52 επετεύχθησαν από το 47% και 48%, στα 45 mg και 90 mg, αντίστοιχα.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά τα τροποποιημένα κριτήρια ανταπόκρισης για την PsA (PsARC) ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες του ustekinumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Οι ανταποκρίσεις PsARC διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που είχαν σπονδυλίτιδα με περιφερική αρθρίτιδα ως κύρια εκδήλωση και αντιμετωπίστηκαν με ustekinumab, επέδειξαν 50 και 70 τοις εκατό βελτίωση με βάση τις βαθμολογίες του Δείκτη Δραστηριότητας Αγκυλωτικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24.

Οι ανταποκρίσεις που παρατηρήθηκαν στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab ήταν παρόμοιες ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν και στους ασθενείς που δεν έλαβαν ταυτόχρονα MTX και διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100. Οι ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με παράγοντες αντι-TNFα και έλαβαν ustekinumab πέτυχαν μεγαλύτερη ανταπόκριση την Εβδομάδα 24 σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (η ανταπόκριση ACR 20 την Εβδομάδα 24 για τα 45 mg και τα 90 mg ήταν 37% και 34%, αντίστοιχα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο 15%, p < 0,05) και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52.

Στη Μελέτη 1 για την PsA, για τους ασθενείς με ενθεσίτιδα και/ή δακτυλίτιδα κατά την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας στις ομάδες του ustekinumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Στη Μελέτη 2 για την PsA παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία της ενθεσίτιδας και αριθμητική βελτίωση (μη στατιστικά σημαντική) στη βαθμολογία της δακτυλίτιδας στην ομάδα του ustekinumab 90 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στη βαθμολογία της ενθεσίτιδας και στη βαθμολογία της δακτυλίτιδας διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100.

#### Ακτινολογική Ανταπόκριση

Οι δομικές βλάβες τόσο στα χέρια όσο και στα πόδια εκφράστηκαν ως αλλαγή στη συνολική βαθμολογία van der Heijde-Sharp (βαθμολογία vdH-S), τροποποιημένη για την PsA με την προσθήκη των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων των χεριών, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης. Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ολοκληρωμένη ανάλυση συνδυασμού των δεδομένων από 927 άτομα και στη Μελέτη 1 και στη 2 για την PsA. Το ustekinumab σημείωσε μία στατιστικά σημαντική μείωση στο ποσοστό εξέλιξης της δομικής βλάβης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με τη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 24 στη συνολική τροποποιημένη vdH-S βαθμολογία (μέσος όρος βαθμολογίας  $\pm$  SD ήταν  $0,97 \pm 3,85$  στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με  $0,40 \pm 2,11$  και  $0,39 \pm 2,40$  στις ομάδες του ustekinumab 45 mg (p < 0,05) και 90 mg (p < 0,001), αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα αυτό προέκυψε από τη Μελέτη 1 για την PsA. Το

αποτέλεσμα θεωρείται ότι αποδεικνύεται ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση MTX και διατηρήθηκε έως τις Εβδομάδες 52 (ολοκληρωμένη ανάλυση) και 100 (Μελέτη 1 για την PsA).

#### *Σωματική λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία*

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab έδειξαν σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα, όπως αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας-Δείκτη Αναπηρίας (HAQ-DI) την Εβδομάδα 24. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινικά σημαντική βελτίωση  $\geq 0,3$  στη βαθμολογία HAQ-DI από την έναρξη της μελέτης ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες του ustekinumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την αρχική τιμή διατηρήθηκε μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100.

Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες DLQI στις ομάδες του ustekinumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24, η οποία διατηρήθηκε μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100. Στη Μελέτη 2 για την PsA παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας για Χρόνια Νόσο - Κόπωση (FACIT-F) στις ομάδες του ustekinumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στην κόπωση (4 μονάδες στη FACIT-F) ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες του ustekinumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις στις βαθμολογίες FACIT διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ustekinumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### *Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας*

Το ustekinumab έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας.

#### *Έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 12-17 ετών)*

Η αποτελεσματικότητα του ustekinumab μελετήθηκε σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, σε μια πολυκεντρική, φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (CADMUS). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο ( $n = 37$ ), ή τη συνιστώμενη δόση του ustekinumab (βλέπε παράγραφο 4.2,  $n = 36$ ) ή το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης του ustekinumab ( $n = 37$ ) με υποδόρια ένεση στις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενες από λήψη κάθε 12 εβδομάδες (q12w). Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο άλλαξαν σε λήψη ustekinumab.

Οι ασθενείς με PASI  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  και προσβολή επιφανείας σώματος BSA τουλάχιστον 10%, που ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία, θεωρήθηκαν κατάλληλοι για τη μελέτη. Περίπου το 60% των ασθενών είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε συμβατική συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία. Περίπου το 11% των ασθενών είχαν προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη (1) νόσο στην Εβδομάδα 12. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το PASI 75, το PASI 90, την αλλαγή από την αρχική τιμή στον Παιδιατρικό Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (CDLQI), την αλλαγή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PedsQL (Απογραφή Παιδιατρικής Ποιότητας Ζωής) στην Εβδομάδα 12. Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην ψωρίαση και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 7).

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για αποτελεσματικότητα μέχρι και 52 εβδομάδες μετά την πρώτη χορήγηση του υπό μελέτη παράγοντα. Το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη (1) νόσο και το ποσοστό που πέτυχαν PASI 75 έδειξε διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε ustekinumab και της ομάδας με το εικονικό φάρμακο κατά την πρώτη μετά την έναρξη

επίσκεψη στην Εβδομάδα 4, φθάνοντας στο μέγιστο την Εβδομάδα 12. Οι βελτιώσεις στην PGA, την PASI, τον CDLQI και την PedsQL διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52 (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Περίληψη των πρωτευόντων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων στην Εβδομάδα 12 και στην Εβδομάδα 52

<b>Μελέτη Παιδιατρικής Ψωρίασης (CADMUS) (Ηλικίας 12-17 ετών)</b>			
	<b>Εβδομάδα 12</b>		<b>Εβδομάδα 52</b>
	Εικονικό φάρμακο	Συνιστώμενη δόση Ustekinumab	Συνιστώμενη δόση Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	37	36	35
<b>PGA</b>			
PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη νόσο (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) <sup>α</sup>	20 (57,1%)
PGA χωρίς (0) νόσο	1 (2,7%)	17 (47,2%) <sup>α</sup>	13 (37,1%)
<b>PASI</b>			
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) <sup>α</sup>	28 (80,0%)
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) <sup>α</sup>	23 (65,7%)
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) <sup>α</sup>	13 (37,1%)
<b>CDLQI</b>			
CDLQI βαθμού 0 ή 1 <sup>β</sup>	6 (16,2%)	18 (50,0%) <sup>γ</sup>	20 (57,1%)
<b>PedsQL</b>			
Αλλαγή από την αρχική τιμή Μέσος όρος (τυπική απόκλιση-SD) <sup>δ</sup>	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) <sup>ε</sup>	7,26 (10,92)

<sup>α</sup> p < 0,001

<sup>β</sup> CDLQI: Ο CDLQI είναι ένας δερματολογικός δείκτης για να εκτιμηθεί η επίδραση ενός προβλήματος του δέρματος στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η βαθμολογία CDLQI 0 ή 1 καταδεικνύει τη μη επίδραση στην ποιότητα της ζωής του παιδιού.

<sup>γ</sup> p = 0,002

<sup>δ</sup> PedsQL: Η Συνολική Βαθμολογία της Κλίμακας PedsQL είναι μια γενική μέτρηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής που έχει αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

<sup>ε</sup> p = 0,028

Κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο έως και την Εβδομάδα 12, η αποτελεσματικότητα τόσο στην ομάδα με τη συνιστώμενη δόση όσο και στην ομάδα με τη μισή συνιστώμενη δόση ήταν γενικά συγκρίσιμες στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (69,4% και 67,6% αντίστοιχα), αν και υπήρχε ένδειξη μιας δοσοεξαρτώμενης απόκρισης για κριτήρια υψηλότερου επιπέδου αποτελεσματικότητας (π.χ. PGA χωρίς νόσο (0), PASI 90). Μετά την Εβδομάδα 12, η αποτελεσματικότητα ήταν γενικά υψηλότερη και διατηρήθηκε καλύτερα στην ομάδα με τη συνιστώμενη δόση σε σύγκριση με την ομάδα με τη μισή συνιστώμενη δόση, στην οποία παρατηρήθηκε πιο συχνά μια μέτρια απώλεια της αποτελεσματικότητας προς το τέλος του κάθε μεσοδιαστήματος χορήγησης των 12 εβδομάδων. Τα προφίλ ασφάλειας της συνιστώμενης δόσης και της μισής συνιστώμενης δόσης ήταν συγκρίσιμα.

#### Παιδιά (ηλικίας 6-11 ετών)

Η αποτελεσματικότητα του ustekinumab μελετήθηκε σε 44 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας σε μία ανοικτή, μονού σκέλους, πολυκεντρική φάσης 3, μελέτη (CADMUS Jr.). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση του ustekinumab (βλ. παράγραφο 4.2, n = 44) χορηγούμενη με υποδόρια ένεση τις εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενη από χορήγηση δόσεων κάθε 12 εβδομάδες (q12w).

Οι ασθενείς με PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 και προσβεβλημένη BSA τουλάχιστον 10%, που ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία, θεωρήθηκαν κατάλληλοι για τη μελέτη. Περίπου το 43%

των ασθενών είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε συμβατική συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία. Περίπου το 5% των ασθενών είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικούς παράγοντες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη (1) νόσο στην εβδομάδα 12. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το PASI 75, το PASI 90 και την αλλαγή από την αρχική τιμή στον Παιδιατρικό Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (CDLQI) στην εβδομάδα 12. Την εβδομάδα 12, οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab εμφάνισαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ψωρίαση και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (Πίνακας 8).

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα μέχρι και 52 εβδομάδες μετά την πρώτη χορήγηση του υπό μελέτη παράγοντα. Το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη (1) νόσο την εβδομάδα 12 ήταν 77,3%. Αποτελεσματικότητα (ορίζεται ως PGA 0 ή 1) παρατηρήθηκε ήδη από την πρώτη επίσκεψη μετά την έναρξη της μελέτης την εβδομάδα 4 και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία PGA 0 ή 1 αυξήθηκε έως την εβδομάδα 16 και στη συνέχεια παρέμεινε σχετικά σταθερό έως την εβδομάδα 52. Οι βελτιώσεις στην PGA, PASI και CDLQI διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52 (Πίνακας 8).

Πίνακας 8 Σύνοψη πρωτεύοντος και δευτερεύοντων καταληκτικών σημείων την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 52

<b>Μελέτη Παιδιατρικής Ψωρίασης (CADMUS Jr.) (Ηλικία 6-11 ετών)</b>		
	<b>Εβδομάδα 12</b>	<b>Εβδομάδα 52</b>
	Συνιστώμενη δόση Ustekinumab	Συνιστώμενη δόση Ustekinumab
	N (%)	N (%)
Ασθενείς που εντάχθηκαν	44	41
<b>PGA</b>		
PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη νόσο (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA χωρίς (0) νόσο	17 (38,6%)	23 (56,1%)
<b>PASI</b>		
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
<b>CDLQI<sup>a</sup></b>		
Ασθενείς με CDLQI > 1 στην έναρξη της μελέτης	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 ή 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

<sup>a</sup> CDLQI: Ο CDLQI είναι ένα δερματολογικό εργαλείο για την αξιολόγηση της επίδρασης ενός προβλήματος του δέρματος στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η βαθμολογία CDLQI 0 ή 1 καταδεικνύει τη μη επίδραση στην ποιότητα της ζωής του παιδιού.

### Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ustekinumab αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn (βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI]  $\geq 220$  και  $\leq 450$ ). Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιλάμβανε δύο μελέτες 8 εβδομάδων ενδοφλέβιας επαγωγής (UNITI-1 και UNITI-2), ακολουθούμενες από μια μελέτη 44 εβδομάδων υποδόριας τυχαιοποιημένης απόσυρσης συντήρησης (IM-UNITI), που αντιπροσώπευαν 52 εβδομάδες θεραπείας.

Οι μελέτες επαγωγής περιλάμβαναν 1409 (UNITI-1, n = 769, UNITI-2 n = 640) ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και για τις δύο μελέτες επαγωγής ήταν το ποσοστό συμμετεχόντων με

κλινική ανταπόκριση (ορίστηκε ως μείωση της βαθμολογίας CDAI  $\geq$  100 βαθμούς) την εβδομάδα 6. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν έως την εβδομάδα 8 και για τις δύο μελέτες. Η ταυτόχρονη χορήγηση από στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, αμινοσαλικυλικών και αντιβιοτικών επιτρεπόταν και 75% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα φάρμακα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της συνιστώμενης διαβαθμισμένης (tiered) δόσης των περίπου 6 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του STELARA 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση), μια σταθερή δόση 130 mg ustekinumab ή εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 0.

Οι ασθενείς στη μελέτη UNITI-1 είχαν αποτύχει ή είχαν εμφανίσει δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNF $\alpha$ . Περίπου 48% των ασθενών είχαν αποτύχει με 1 προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNF $\alpha$  και 52% είχαν αποτύχει με 2 ή 3 προηγούμενες θεραπείες με αντι-TNF $\alpha$ . Σε αυτήν τη μελέτη, 29,1% των ασθενών είχαν ανεπαρκή αρχική ανταπόκριση (πρωτεύοντως μη ανταποκρινόμενοι), 69,4% ανταποκρίθηκαν αλλά έχασαν την ανταπόκριση (δευτερεύοντως μη ανταποκρινόμενοι) και 36,4% είχαν δυσανεξία στις θεραπείες με αντι-TNF $\alpha$ .

Οι ασθενείς στη μελέτη UNITI-2 είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον μία συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών ή των ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, και είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNF- $\alpha$  (68,6%) είτε είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντι-TNF $\alpha$  αλλά δεν απέτυχαν (31,4%).

Τόσο στη μελέτη UNITI-1 όσο και στη μελέτη UNITI-2, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε κλινική ανταπόκριση και ύφεση ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα του ustekinumab έναντι του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 9). Η κλινική ανταπόκριση και η ύφεση ήταν σημαντικές ήδη από την εβδομάδα 3 στους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και συνέχισαν να βελτιώνονται έως την εβδομάδα 8. Σε αυτές τις μελέτες επαγωγής, η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη και διατηρήθηκε περισσότερο στην ομάδα της διαβαθμισμένης (tiered) δόσης, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε τη δόση των 130 mg, και συνεπώς η διαβαθμισμένη δόση είναι η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Πίνακας 9: Επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης στη μελέτη UNITI-1 και στη μελέτη UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Εικονικό φάρμακο N = 247	Συνιστώμενη δόση ustekinumab N = 249	Εικονικό φάρμακο N = 209	Συνιστώμενη δόση ustekinumab N = 209
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) <sup>α</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>α</sup>
Κλινική ανταπόκριση (100 βαθμοί), εβδομάδα 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>β</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>α</sup>
Κλινική ανταπόκριση (100 βαθμοί), εβδομάδα 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>α</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>α</sup>
Ανταπόκριση 70 βαθμών, εβδομάδα 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>β</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>α</sup>
Ανταπόκριση 70 βαθμών, εβδομάδα 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>β</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>α</sup>

Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς ή ως παρουσία κλινικής ύφεσης

Η ανταπόκριση 70 βαθμών ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 70 βαθμούς

\* Αποτυχία σε αντι-TNF $\alpha$

\*\* Αποτυχία στη συμβατική θεραπεία

<sup>α</sup> p < 0,001

<sup>β</sup> p < 0,01

Στη μελέτη συντήρησης (IM-UNITI), αξιολογήθηκαν 388 ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 100 βαθμών την εβδομάδα 8 της επαγωγής με ustekinumab στις μελέτες UNITI-1 και UNITI-2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια αγωγή συντήρησης με 90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες, 90 mg ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες (για τη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης, βλέπε παράγραφο 4.2).

Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών διατήρησαν κλινική ύφεση και ανταπόκριση στις ομάδες που έλαβαν ustekinumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 44 (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης στη μελέτη IM-UNITI (εβδομάδα 44, 52 εβδομάδες από την έναρξη της δόσης επαγωγής)

	Εικονικό φάρμακο*	90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες	90 mg ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες
	N = 131 <sup>†</sup>	N = 128 <sup>†</sup>	N = 129 <sup>†</sup>
Κλινική ύφεση	36%	53% <sup>α</sup>	49% <sup>β</sup>
Κλινική ανταπόκριση	44%	59% <sup>β</sup>	58% <sup>β</sup>
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδές	30%	47% <sup>α</sup>	43% <sup>γ</sup>
Κλινική ύφεση σε ασθενείς:			
που ήταν σε ύφεση κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>α</sup>	56% (44/78)
που εισήχθησαν από τη μελέτη CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>γ</sup>	57% (41/72)
που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντι-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>γ</sup>	57% (30/53)
που εισήχθησαν από τη μελέτη CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς ή ως παρουσία κλινικής ύφεσης

\* Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου περιλάμβανε ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν ανταπόκριση στο ustekinumab και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

† Ασθενείς που εμφάνιζαν κλινική ανταπόκριση 100 βαθμών στο ustekinumab κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης

‡ Ασθενείς που απέτυχαν με τη συμβατική θεραπεία αλλά όχι με τη θεραπεία με αντι-TNFα

§ Ασθενείς που εμφανίζουν ανθεκτικότητα/δυσανεξία στους αντι-TNFα

<sup>α</sup> p < 0,01

<sup>β</sup> p < 0,05

<sup>γ</sup> ονομαστικά σημαντικό (p < 0,05)

Στη μελέτη IM-UNITI, 29 από τους 129 ασθενείς δεν διατήρησαν την ανταπόκριση στο ustekinumab με τη λήψη θεραπείας κάθε 12 εβδομάδες και επιτράπηκε η προσαρμογή της δόσης ώστε να λάβουν ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες. Απώλεια ανταπόκρισης ορίστηκε ως, βαθμολογία CDAI με βαθμούς  $\geq 220$  και αύξηση  $\geq 100$  βαθμών από την βαθμολογία CDAI κατά την έναρξη. Σε αυτούς τους ασθενείς, κλινική ύφεση επιτεύχθηκε σε 41,4% των ασθενών 16 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης.

Οι ασθενείς που δεν εμφάνιζαν κλινική ανταπόκριση στην επαγωγή με ustekinumab την εβδομάδα 8 των μελετών επαγωγής UNITI-1 και UNITI-2 (476 ασθενείς) εισήχθησαν στο μη τυχαιοποιημένο τμήμα της μελέτης συντήρησης (IM-UNITI) και έλαβαν μια υποδόρια ένεση 90 mg ustekinumab σε αυτό το χρονικό σημείο. Οκτώ εβδομάδες αργότερα, 50,5% των ασθενών πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και συνέχισαν να λαμβάνουν τη δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες – από αυτούς τους ασθενείς που συνέχισαν τη δόση συντήρησης, η πλειοψηφία διατήρησαν την ανταπόκριση (68,1%) και πέτυχε ύφεση (50,2%) την εβδομάδα 44, σε ποσοστά που ήταν παρόμοια με τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στην επαγωγή με ustekinumab.

Από τους 131 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην επαγωγή με ustekinumab, και που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στην έναρξη της μελέτης συντήρησης, 51 έχασαν στη συνέχεια την ανταπόκριση και έλαβαν 90 mg ustekinumab υποδορίως κάθε 8 εβδομάδες. Η πλειοψηφία των ασθενών που έχασαν την ανταπόκριση και ξαναξεκίνησαν το ustekinumab το έκαναν αυτό εντός 24 εβδομάδων από την έγχυση επαγωγής. Από αυτούς τους 51 ασθενείς, 70,6% πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και 39,2% πέτυχαν κλινική ύφεση 16 εβδομάδες μετά τη λήψη της πρώτης υποδόριας

δόσης του ustekinumab.

Στη μελέτη IM-UNITI, οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη έως την εβδομάδα 44 ήταν κατάλληλοι για να συνεχίσουν τη θεραπεία σε μία μελέτη επέκτασης. Μεταξύ των 718 ασθενών που εισήλθαν και έλαβαν θεραπεία στη μελέτη επέκτασης, η κλινική ύφεση και η ανταπόκριση γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 252 τόσο στους ασθενείς που είχαν αποτύχει με θεραπείες -TNF όσο και σε εκείνους που είχαν αποτύχει με συμβατικές θεραπείες.

Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη επέκτασης με θεραπεία διάρκειας έως 5 έτη σε ασθενείς με Νόσο του Crohn.

#### *Ενδοσκόπηση*

Η ενδοσκοπική εικόνα του βλεννογόνου αξιολογήθηκε σε μια υπομελέτη σε 252 ασθενείς που είχαν κατάλληλη ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου στην έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή, σε σχέση με την έναρξη, στην Απλοποιημένη Βαθμολογία Ενδοσκοπικής Βαρύτητας Νόσου για τη νόσο του Crohn (SES-CD), μια σύνθετη βαθμολογία σε 5 ειλεο-κολικά τμήματα, που περιλαμβάνει την παρουσία/το μέγεθος ελκών, το ποσοστό βλεννογονικής επιφάνειας που καλύπτεται από έλκη, το ποσοστό βλεννογονικής επιφάνειας που προσβάλλεται από άλλες βλάβες και την παρουσία/τον τύπο στένωσης/στενωμάτων. Την εβδομάδα 8, μετά από μια εφάπαξ δόση επαγωγής, η μεταβολή της βαθμολογίας SES-CD ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του ustekinumab ( $n = 155$ , μέση μεταβολή =  $-2,8$ ) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $n = 97$ , μέση μεταβολή =  $-0,7$ ,  $p = 0,012$ ).

#### *Ανταπόκριση συριγγίων*

Σε μια υποομάδα ασθενών με παροχτευόμενα συρίγγια στην έναρξη (8,8%,  $n = 26$ ), 12/15 (80%) από τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab πέτυχαν ανταπόκριση των συριγγίων σε διάστημα 44 εβδομάδων (ορίστηκε ως  $\geq 50\%$  μείωση του αριθμού των παροχτευόμενων συριγγίων, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης επαγωγής), έναντι 5/11 (45,5%) από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

#### *Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία*

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ) και το ερωτηματολόγιο SF-36. Την εβδομάδα 8, οι ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της συνολικής βαθμολογίας IBDQ και της Συνοπτικής Βαθμολογίας της Ψυχικής Συνιστώσας του SF-36 τόσο στη μελέτη UNITI-1 όσο και στη μελέτη UNITI-2, καθώς και στη Συνοπτική Βαθμολογία της Σωματικής Συνιστώσας του SF-36 στη μελέτη UNITI-2, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις αυτές γενικά διατηρήθηκαν καλύτερα στους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab στη μελέτη IM-UNITI έως την εβδομάδα 44, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία γενικά διατηρήθηκε στη διάρκεια της επέκτασης έως την εβδομάδα 252.

#### Ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ustekinumab αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12, επιμέρους βαθμολογία ενδοσκόπησης  $\geq 2$ ). Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιελάμβανε μία μελέτη επαγωγής με ενδοφλέβια θεραπεία (αναφέρεται ως UNIFI-I) διάρκειας έως 16 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μία διάρκεια 44 εβδομάδων τυχαιοποιημένη μελέτη υποδοριώς χορηγούμενης θεραπείας συντήρησης με απόσυρση (αναφέρεται ως UNIFI-M), αντιπροσωπεύοντας τουλάχιστον 52 εβδομάδες θεραπείας.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα που παρουσιάζονται για τις μελέτες UNIFI-I και UNIFI-M βασίστηκαν σε κεντρική αξιολόγηση των ενδοσκοπήσεων.

Στη μελέτη UNIFI-I συμπεριλήφθηκαν 961 ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη επαγωγής ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 8. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση είτε της συνιστώμενης διαβαθμισμένης δόσης των

6 mg/kg περίπου (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2), είτε μίας σταθερής δόσης 130 mg ustekinumab ή εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 0.

Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη λήψη δόσεων από στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσορρυθμιστικών και αμινοσαλικυλικών και το 90% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα φάρμακα. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να είχαν αποτυχία σε συμβατική θεραπεία (κορτικοστεροειδή ή ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες) ή σε τουλάχιστον έναν βιολογικό παράγοντα (έναν ανταγωνιστή του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη). Το 49% των ασθενών είχαν αποτυχία σε συμβατική θεραπεία, αλλά όχι σε βιολογικό παράγοντα (εκ των οποίων το 94% δεν είχαν λάβει θεραπεία με βιολογικό παράγοντα στο παρελθόν). Το 51% των ασθενών είχαν εμφανίσει αποτυχία ή δυσανεξία σε έναν βιολογικό παράγοντα. Περίπου το 50% των ασθενών είχαν αποτυχία σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNFα (εκ των οποίων το 48% ήταν ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην πρώτη θεραπεία) και το 17% είχαν αποτυχία σε τουλάχιστον 1 θεραπεία με αντι-TNFα και βεδολιζουμάμπη.

Στη μελέτη UNIFI-I ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση στην ομάδα θεραπειών με ustekinumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 8 (Πίνακας 11). Ήδη από την Εβδομάδα 2, την πρώτη προγραμματισμένη επίσκεψη στη μελέτη, και σε κάθε επίσκεψη στη συνέχεια, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ustekinumab δεν είχαν αιμορραγία από το ορθό ή πέτυχαν φυσιολογική συχνότητα κενώσεων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σημαντικές διαφορές στην μερική βαθμολογία Mayo και στη συμπτωματική ύφεση μεταξύ ustekinumab και εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2.

Η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα της διαβαθμισμένης δόσης (6 mg/kg) σε σύγκριση με την ομάδα της δόσης των 130 mg σε επιλεγμένα καταληκτικά σημεία και, ως εκ τούτου, η διαβαθμισμένη δόση είναι η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Πίνακας 11: Σύνοψη των κύριων εκβάσεων της αποτελεσματικότητας στη μελέτη UNIFI-I (Εβδομάδα 8)

	Εικονικό φάρμακο N = 319	Συνιστώμενη δόση του ustekinumab <sup>ε</sup> N = 322
Κλινική ύφεση*	5%	16% <sup>α</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	9% (15/158)	19% (29/156) <sup>γ</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία <sup>ζ</sup>	1% (2/161)	13% (21/166) <sup>β</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	0% (0/47)	10% (6/58) <sup>γ</sup>
Κλινική ανταπόκριση <sup>ς</sup>	31%	62% <sup>α</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	35% (56/158)	67% (104/156) <sup>β</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία <sup>ζ</sup>	27% (44/161)	57% (95/166) <sup>β</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	28% (13/47)	52% (30/58) <sup>γ</sup>
Βλεννογονική Επούλωση <sup>†</sup>	14%	27% <sup>α</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	21% (33/158)	33% (52/156) <sup>γ</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία	7% (11/161)	21% (35/166) <sup>β</sup>
Συμπτωματική ύφεση <sup>‡</sup>	23%	45% <sup>β</sup>
Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση <sup>‡</sup>	8%	21% <sup>β</sup>



- € Δόση έγχυσης του ustekinumab χρησιμοποιώντας το βασισμένο στο σωματικό βάρος δοσολογικό σχήμα που αναφέρεται στον Πίνακα 1.
- \* Ως κλινική ύφεση ορίζεται η βαθμολογία Mayo  $\leq 2$  βαθμούς, χωρίς καμία επιμέρους βαθμολογία  $> 1$ .
- § Ως κλινική ανταπόκριση ορίζεται η μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στη βαθμολογία Mayo κατά  $\geq 30\%$  και  $\geq 3$  βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό  $\geq 1$  είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ¥ Ένας ανταγωνιστής του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη.
- † Ως βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.
- ‡ Ως συμπτωματική ύφεση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ‡ Ως συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.
- α  $P < 0,001$
- β Ονομαστικά σημαντική ( $p < 0,001$ )
- γ Ονομαστικά σημαντική ( $p < 0,05$ )

Στη μελέτη UNIFI-M αξιολογήθηκαν 523 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση με εφάπαξ IV χορήγηση ustekinumab στη μελέτη UNIFI-I. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υποδορίως χορηγούμενο σχήμα συντήρησης με είτε 90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες, είτε 90 mg ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες (για τη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ για το STELARA ενέσιμο διάλυμα (φιαλίδιο) και το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση και στις δύο ομάδες θεραπείας με ustekinumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 44 (βλέπε Πίνακα 12).

Πίνακας 12: Σύνοψη των κύριων μέτρων αποτελεσματικότητας στη μελέτη UNIFI-M (εβδομάδα 44, 52 εβδομάδες από την έναρξη της δόσης επαγωγής)

	Εικονικό φάρμακο * N = 175	90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες N = 176	90 mg ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες N = 172
Κλινική ύφεση**	24%	44% <sup>α</sup>	38% <sup>β</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	31% (27/87)	48% (41/85) <sup>δ</sup>	49% (50/102) <sup>δ</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία <sup>¥</sup>	17% (15/88)	40% (36/91) <sup>γ</sup>	23% (16/70) <sup>δ</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	15% (4/27)	33% (7/21) <sup>ε</sup>	23% (5/22) <sup>ε</sup>
Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης έως την εβδομάδα 44 <sup>§</sup>	45%	71% <sup>α</sup>	68% <sup>α</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	51% (44/87)	78% (66/85) <sup>γ</sup>	77% (78/102) <sup>γ</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία <sup>¥</sup>	39% (34/88)	65% (59/91) <sup>γ</sup>	56% (39/70) <sup>δ</sup>
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	41% (11/27)	67% (14/21) <sup>ε</sup>	50% (11/22) <sup>ε</sup>
Βλεννογονική Επούλωση <sup>†</sup>	29%	51% <sup>α</sup>	44% <sup>β</sup>
Διατήρηση της κλινικής ύφεσης έως την εβδομάδα 44 <sup>€</sup>	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) <sup>γ</sup>
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή <sup>€</sup>	23%	42% <sup>α</sup>	38% <sup>β</sup>
Διαρκής ύφεση <sup>†</sup>	35%	57% <sup>γ</sup>	48% <sup>δ</sup>
Συμπτωματική ύφεση <sup>‡</sup>	45%	68% <sup>γ</sup>	62% <sup>δ</sup>

Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση <sup>†</sup>	28%	48% <sup>γ</sup>	41% <sup>δ</sup>
---	-----	------------------	------------------

\* Μετά την ανταπόκριση σε IV ustekinumab.

\*\* Ως κλινική ύφεση ορίζεται βαθμολογία Mayo  $\leq 2$  βαθμούς, χωρίς καμία επιμέρους βαθμολογία  $> 1$ .

§ Ως κλινική ανταπόκριση ορίζεται η μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στη βαθμολογία Mayo κατά  $\geq 30\%$  και  $\geq 3$  βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό  $\geq 1$  είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

¥ Ένας ανταγωνιστής του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη.

† Ως βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

£ Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης έως την Εβδομάδα 44 ορίζεται ως οι ασθενείς που είναι σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 μεταξύ των ασθενών που είναι σε κλινική ύφεση στην έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

€ Η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως οι ασθενείς που είναι σε κλινική ύφεση χωρίς να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή την Εβδομάδα 44

l Ως διαρκής ύφεση ορίζεται η μερική ύφεση κατά Mayo σε  $\geq 80\%$  του συνόλου των επισκέψεων πριν από την Εβδομάδα 44 και η μερική ύφεση κατά Mayo στην τελευταία επίσκεψη (Εβδομάδα 44).

‡ Ως συμπτωματική ύφεση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

‡ Ως συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

<sup>α</sup> P < 0,001

<sup>β</sup> P < 0,05

<sup>γ</sup> Ονομαστικά σημαντική (p < 0,001)

<sup>δ</sup> Ονομαστικά σημαντική (p < 0,05)

<sup>ε</sup> Μη στατιστικά σημαντικό

Η ευεργετική επίδραση του ustekinumab στην κλινική ανταπόκριση, την βλεννογονική επούλωση και την κλινική ύφεση παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία επαγωγής και τη θεραπεία συντήρησης τόσο σε ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα, όσο και σε εκείνους που είχαν αποτύχει με μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα, συμπεριλαμβανομένων και των πρωτευόντως μη ανταποκριθέντων ασθενών σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα. Ευεργετική επίδραση παρατηρήθηκε επίσης κατά τη θεραπεία επαγωγής σε ασθενείς που είχαν αποτύχει με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα και βεδολιζουμάμπη, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών σε αυτή την υποομάδα ήταν πολύ μικρός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την ευεργετική επίδραση σε αυτή την ομάδα κατά τη θεραπεία συντήρησης.

#### *Ανταποκριθέντες σε θεραπεία επαγωγής με ustekinumab την Εβδομάδα 16*

Στους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab και δεν εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, χορηγήθηκε ustekinumab στην δόση των 90 mg SC την εβδομάδα 8 (36% των ασθενών). Από αυτούς τους ασθενείς, το 9% εκείνων που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση επαγωγής πέτυχαν κλινική ύφεση και το 58% πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 16.

Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά τη θεραπεία επαγωγής με ustekinumab την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I αλλά εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 16 (157 ασθενείς), εντάχθηκαν στο μη τυχαιοποιημένο μέρος της μελέτης UNIFI-M και συνέχισαν να λαμβάνουν δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Μεταξύ των ασθενών αυτών, η πλειοψηφία (62%) διατήρησαν την ανταπόκριση και το 30% πέτυχαν ύφεση την εβδομάδα 44.

#### *Μελέτη επέκτασης*

Στην UNIFI, οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 44, ήταν επιλέξιμοι για συνέχιση της θεραπείας σε μία μελέτη επέκτασης. Μεταξύ των 588 ασθενών που εισήλθαν και έλαβαν θεραπεία στη μελέτη επέκτασης, η συμπτωματική ύφεση γενικά διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 92 για τους ασθενείς που είχαν αποτύχει με συμβατική θεραπεία (αλλά όχι με βιολογική θεραπεία) και για εκείνους που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που απέτυχαν τόσο με αντι-TNF όσο και με βεδολιζουμάμπη.

Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη επέκτασης με θεραπεία διάρκειας έως 2 έτη σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

#### *Ενδοσκοπική Ομαλοποίηση*

Ως ενδοσκοπική ομαλοποίηση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 και παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 8 στη μελέτη UNIFI-I. Την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M αυτή επετεύχθη στο 24% και 29% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab κάθε 12 ή 8 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 18% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### *Ιστολογική και Ιστολογική-Ενδοσκοπική Βλεννογονική Επούλωση*

Η ιστολογική επούλωση (οριζόμενη ως διήθηση ουδετερόφιλων σε < 5% των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού) αξιολογήθηκε την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I και την Εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M. Την εβδομάδα 8, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση επαγωγής, σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης πέτυχαν ιστολογική επούλωση (36%) σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22%). Την Εβδομάδα 44 παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ιστολογική επούλωση στις ομάδες χορήγησης του ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες (54%) και κάθε 8 εβδομάδες (59%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (33%).

Ένα συνδυαστικό καταληκτικό σημείο ιστολογικής-ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης, που ορίστηκε ως βλεννογονική επούλωση και ιστολογική επούλωση, αξιολογήθηκε την εβδομάδα 8 στη μελέτη UNIFI-I και την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M. Οι ασθενείς που έλαβαν ustekinumab στη συνιστώμενη δόση εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις του καταληκτικού σημείου ιστολογικής-ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης την εβδομάδα 8 στην ομάδα του ustekinumab (18%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (9%). Την εβδομάδα 44 παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση στις ομάδες χορήγησης του ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες (39%) και κάθε 8 εβδομάδες (46%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (24%).

#### *Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής*

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ) και τα ερωτηματολόγια SF-36 και EuroQoL-5D (EQ-5D).

Την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, οι ασθενείς που έλαβαν ustekinumab εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη και κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του IBDQ, στο EQ-5D και στη VAS του EQ-5D, στη Συνοπτική Βαθμολογία της Ψυχικής Συνιστώσας του SF-36 και στη Συνοπτική Βαθμολογία της Σωματικής Συνιστώσας του SF-36, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab στη μελέτη UNIFI-M έως την εβδομάδα 44. Η βελτίωση στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως αυτή μετρήθηκε από το IBDQ και το SF-36 γενικά διατηρήθηκε κατά την διάρκεια της επέκτασης έως την εβδομάδα 92.

Οι ασθενείς που έλαβαν ustekinumab εμφάνισαν σημαντικά περισσότερες βελτιώσεις της παραγωγικότητας στην εργασία, όπως αξιολογήθηκε από τις μεγαλύτερες μειώσεις στη συνολική μείωση της παραγωγικότητας στην εργασία και στη μείωση των δραστηριοτήτων βάσει του ερωτηματολογίου WPAI-GH, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### *Νοσηλείες και σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα (UC) χειρουργικές επεμβάσεις*

Έως την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, τα ποσοστά των συμμετεχόντων με σχετιζόμενες με την UC νοσηλείες ήταν σημαντικά χαμηλότερα για τους συμμετέχοντες στην ομάδα του ustekinumab χορηγούμενου στη συνιστώμενη δόση (1,6%, 5/322) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,4%, 14/319) και κανένας από τους συμμετέχοντες που έλαβαν ustekinumab στη συνιστώμενη δόση επαγωγής δεν υπεβλήθη σε σχετιζόμενη με την UC χειρουργική επέμβαση συγκριτικά με το 0,6% (2/319) των συμμετεχόντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Έως την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M, παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερος αριθμός

σχετιζόμενων με UC νοσηλειών στους συμμετέχοντες στις ομάδες του ustekinumab συνδυαστικά (2,0%, 7/348) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,7%, 10/175). Αριθμητικά μικρότερος αριθμός συμμετεχόντων στην ομάδα του ustekinumab (0,6%, 2/348) υπεβλήθη σε σχετιζόμενη με την UC χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,7%, 3/175) έως την εβδομάδα 44.

#### Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ustekinumab ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι του ustekinumab και τα περισσότερα είναι εξουδετερωτικά. Ο σχηματισμός anti-ustekinumab αντισωμάτων σχετίζεται τόσο με αυξημένη κάθαρση όσο και με μειωμένη αποτελεσματικότητα του ustekinumab, εξαιρουμένων των ασθενών με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα στους οποίους δεν παρατηρήθηκε μείωση στην αποτελεσματικότητα. Δεν υπάρχει προφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας anti-ustekinumab αντισωμάτων και της εμφάνισης αντιδράσεων στη θέση της ένεσης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ustekinumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό ( $t_{max}$ ) ήταν 8,5 ημέρες μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση 90 mg σε υγιή άτομα. Οι διάμεσες τιμές  $t_{max}$  του ustekinumab έπειτα από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγηση είτε 45 mg είτε 90 mg σε ασθενείς με ψωρίαση ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του ustekinumab έπειτα από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγηση εκτιμήθηκε ότι ήταν 57,2% σε ασθενείς με ψωρίαση.

#### Κατανομή

Ο διάμεσος όγκος της κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης ( $V_z$ ) έπειτα από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση κυμάνθηκε από 57 έως 83 ml/kg.

#### Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής μεταβολική οδός του ustekinumab είναι άγνωστη.

#### Αποβολή

Η διάμεση συστηματική κάθαρση (CL) έπειτα από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση κυμάνθηκε από 1,99 έως 2,34 ml/ ημέρα/ kg. Η διάμεση ημίσεια ζωή ( $t_{1/2}$ ) του ustekinumab ήταν κατά προσέγγιση 3 εβδομάδες σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, κυμαινόμενη από 15 έως 32 ημέρες σε όλες τις μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η φαινομενική κάθαρση (CL/F) και ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V/F) ήταν 0,465 l/ημέρα και 15,7 l αντίστοιχα σε ασθενείς με ψωρίαση. Η CL/F του ustekinumab δεν επηρεάστηκε από το φύλο. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι υπήρξε τάση προς μια μεγαλύτερη κάθαρση του ustekinumab σε ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί μετά τον έλεγχο για αντισώματα στο ustekinumab.

#### Γραμμικότητα δόσης

Η συστηματική έκθεση του ustekinumab ( $C_{max}$  και AUC) αυξήθηκε κατά έναν αναλογικό με τη δόση τρόπο έπειτα από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 0,09 mg/kg έως 4,5 mg/kg ή έπειτα από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγηση σε δόσεις που κυμάνθηκαν κατά προσέγγιση από 24 mg έως 240 mg σε ασθενείς με ψωρίαση.

#### Εφάπαξ δόση έναντι πολλαπλών δόσεων

Το προφίλ συγκέντρωσης στον ορό του ustekinumab σε σχέση με το χρόνο ήταν γενικά προβλέψιμο

έπειτα από χορηγήσεις εφάπαξ ή πολλαπλών υποδόριων δόσεων. Στους ασθενείς με ψωρίαση, οι συγκεντρώσεις του ustekinumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 28 μετά τις αρχικές υποδόριες δόσεις στις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενες από δόσεις κάθε 12 εβδομάδες. Η διάμεση κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκε από 0,21 µg/ml έως 0,26 µg/ml (45 mg) και από 0,47 µg/ml έως 0,49 µg/ml (90 mg). Δεν υπήρξε εμφανής συσσώρευση στη συγκέντρωση του ustekinumab στον ορό σε βάθος χρόνου κατά την υποδόρια χορήγηση κάθε 12 εβδομάδες.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, μετά από μια ενδοφλέβια δόση ~6 mg/kg, ξεκινώντας από την εβδομάδα 8, χορηγήθηκε υποδόρια δόση συντήρησης 90 mg ustekinumab κάθε 8 ή 12 εβδομάδες. Η συγκέντρωση του ustekinumab σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε έως την έναρξη της δεύτερης δόσης συντήρησης. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι διάμεσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κυμαίνονταν από 1,97 µg/ml έως 2,24 µg/ml και από 0,61 µg/ml έως 0,76 µg/ml για τα 90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες ή κάθε 12 εβδομάδες, αντιστοίχως. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι διάμεσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κυμαίνονταν από 2,69 µg/ml έως 3,09 µg/ml και από 0,92 µg/ml έως 1,19 µg/ml για τα 90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες ή κάθε 12 εβδομάδες. Τα κατώτατα επίπεδα του ustekinumab σε σταθερή κατάσταση τα οποία προέκυψαν από τα 90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες σχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά κλινικής ύφεσης, σε σύγκριση με τα κατώτατα επίπεδα σε σταθερή κατάσταση μετά από 90 mg κάθε 12 εβδομάδες.

#### Επίδραση του βάρους στη φαρμακοκινητική

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ασθενείς με ψωρίαση, το σωματικό βάρος βρέθηκε να είναι η πιο σημαντική συµμεταβλητή που επηρεάζει την κάθαρση του ustekinumab. Η μέση CL/F σε ασθενείς με βάρος > 100 kg ήταν κατά προσέγγιση 55% υψηλότερη σε σύγκριση με των ασθενών με βάρος ≤ 100 kg. Ο μέσος V/F σε ασθενείς με βάρος > 100 kg ήταν κατά προσέγγιση 37% υψηλότερος σε σύγκριση με των ασθενών με βάρος ≤ 100 kg. Οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του ustekinumab στον ορό σε ασθενείς με υψηλότερο βάρος (> 100 kg) στην ομάδα των 90 mg ήταν συγκρίσιμες με εκείνες σε ασθενείς με χαμηλότερο βάρος (≤ 100 kg) στην ομάδα των 45 mg. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν από μία επιβεβαιωτική φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

#### Προσαρμογή της συχνότητας χορήγησης των δόσεων

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, με βάση τα παρατηρούμενα δεδομένα και τις αναλύσεις PK πληθυσμού, οι τυχαίοι συμμετέχοντες που έχασαν την ανταπόκριση στη θεραπεία είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ustekinumab στον ορό σε συνάρτηση με το χρόνο σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν έχασαν την ανταπόκριση. Στη νόσο του Crohn, η προσαρμογή της δόσης από 90 mg κάθε 12 εβδομάδες σε 90 mg κάθε 8 εβδομάδες συσχετίστηκε με αύξηση των κατώτατων συγκεντρώσεων του ustekinumab στον ορό και επακόλουθη αύξηση της αποτελεσματικότητας. Στην ελκώδη κολίτιδα, οι βασισμένες σε μοντέλο προσομοιώσεις PK πληθυσμού κατέδειξαν ότι η προσαρμογή της δόσης από 90 mg κάθε 12 εβδομάδες σε κάθε 8 εβδομάδες αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση κατά 3 φορές των κατώτατων συγκεντρώσεων του ustekinumab σε σταθερή κατάσταση. Επιπλέον, βάσει των δεδομένων των κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, τεκμηριώθηκε θετική σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ των κατώτατων συγκεντρώσεων, της κλινικής ύφεσης και της βλεννογονικής επούλωσης.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική του ustekinumab ήταν γενικά συγκρίσιμη μεταξύ Ασιατών και μη-Ασιατών ασθενών με ψωρίαση και ελκώδη κολίτιδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η μεταβλητότητα στην κάθαρση του ustekinumab επηρεάστηκε από το σωματικό βάρος, τα επίπεδα λευκοματίνης ορού, το φύλο και την

παρουσία αντισωμάτων έναντι του ustekinumab, ενώ το σωματικό βάρος ήταν η κύρια συμμεταβλητή που επηρέαζε τον όγκο κατανομής. Επιπλέον, στη νόσο του Crohn, η κάθαρση επηρεάστηκε από την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την κατάσταση ως προς την αποτυχία TNF ανταγωνιστών και τη φυλή (Ασιατική έναντι μη Ασιατικής). Η επίδραση αυτών των συμμεταβλητών ήταν εντός  $\pm 20\%$  της τυπικής τιμής ή της τιμής αναφοράς της αντίστοιχης παραμέτρου PK και, ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για αυτές τις συμμεταβλητές. Η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων δεν είχε σημαντική επίδραση στη διάθεση του ustekinumab.

Στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν υπήρξαν ενδείξεις επίδρασης του καπνού ή του οινοπνεύματος στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ustekinumab.

Οι συγκεντρώσεις ustekinumab στον ορό σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση ηλικίας 6 έως 17 ετών, που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη με βάση το βάρος δόση ήταν γενικά συγκρίσιμες με εκείνες του ενήλικου πληθυσμού με ψωρίαση που έλαβαν τη δόση των ενηλίκων. Οι συγκεντρώσεις ustekinumab στον ορό σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12-17 ετών (CADMUS) με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με τη μισή συνιστώμενη με βάση το βάρος δόση ήταν γενικά χαμηλότερες από εκείνες των ενηλίκων.

#### Ρύθμιση των ενζύμων του CYP450

Οι επιδράσεις της IL-12 ή της IL-23 στη ρύθμιση των ενζύμων του CYP450 αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη *in vitro* στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η οποία έδειξε ότι η IL-12 και/ή η IL-23 σε επίπεδα των 10 ng/ml δεν μετέβαλλαν τις ενζυμικές δραστηριότητες του CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ή 3A4, βλέπε παράγραφο 4.5).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο (π.χ. τοξικότητα οργάνων) για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένων των αξιολογήσεων φαρμακολογικής ασφάλειας. Σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πιθήκους *cynomolgus* δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους δείκτες αρσενικής γονιμότητας, ούτε γενετικές ανωμαλίες ή αναπτυξιακή τοξικότητα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στους δείκτες θηλυκής γονιμότητας με χρήση ανάλογου αντισώματος των IL-12/23 σε ποντίκια.

Τα επίπεδα δόσεων στις μελέτες σε ζώα ήταν κατά προσέγγιση έως 45 φορές υψηλότερα από την υψηλότερη ισοδύναμη δόση που προορίζεται για χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση και είχαν ως αποτέλεσμα ανώτατες συγκεντρώσεις στον ορό σε πιθήκους που ήταν περισσότερο από 100 φορές υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης με το ustekinumab λόγω έλλειψης κατάλληλων μοντέλων ενός αντισώματος χωρίς διασταυρούμενη αντίδραση με τις IL-12/23 p40 των τροκτικών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

L-ιστιδίνη  
Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-ιστιδίνη  
Πολυσορβικό 80  
Σακχαρόζη  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να

αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

STELARA 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
3 χρόνια

STELARA 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
3 χρόνια

Μεμονωμένες προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου έως 30°C για μία μέγιστη μεμονωμένη περίοδο έως 30 ημέρες, στο αρχικό κουτί προκειμένου να προστατεύονται από το φως. Καταγράψτε την ημερομηνία κατά την οποία η προγεμισμένη σύριγγα βγήκε από το ψυγείο για πρώτη φορά και την ημερομηνία απόρριψης στο χώρο που παρέχεται στο εξωτερικό κουτί. Η ημερομηνία απόρριψης δεν πρέπει να υπερβαίνει την αρχική ημερομηνία λήξης που είναι τυπωμένη στο κουτί. Από τη στιγμή που μία σύριγγα έχει αποθηκευθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C), δεν θα πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο. Απορρίψτε τη σύριγγα εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί εντός 30 ημερών από την αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου ή έως την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο είναι νωρίτερα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Εφόσον απαιτείται, μεμονωμένες προγεμισμένες σύριγγες μπορεί να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου έως 30°C (βλέπε παράγραφο 6.3).

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

STELARA 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

0,5 ml διαλύματος σε σύριγγα του 1 ml από γυαλί τύπου I με σταθερή ανοξειδωτή ατσάλινη βελόνη και κάλυμμα βελόνης που περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ). Η σύριγγα είναι εξοπλισμένη με σύστημα παθητικής προστασίας.

STELARA 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 ml διαλύματος σε σύριγγα του 1 ml από γυαλί τύπου I με σταθερή ανοξειδωτή ατσάλινη βελόνη και κάλυμμα βελόνης που περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ). Η σύριγγα είναι εξοπλισμένη με σύστημα παθητικής προστασίας.

Το STELARA διατίθεται σε συσκευασία 1 προγεμισμένης σύριγγας.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα του STELARA δεν πρέπει να ανακινείται. Το διάλυμα πρέπει να εξεταστεί οπτικά για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό πριν από την υποδόρια χορήγηση. Το διάλυμα είναι διαυγές ως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο και μπορεί να περιέχει λίγα μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή δεν είναι ασυνήθιστη για πρωτεϊνούχα διαλύματα. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή θολό, ή εάν υπάρχει ξένη αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη. Πριν τη χορήγηση, το STELARA πρέπει να αφήνεται να φτάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (περίπου μισή ώρα). Λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση παρέχονται στο φύλλο οδηγιών.

Το STELARA δεν περιέχει συντηρητικά, συνεπώς όσο φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει χρησιμοποιηθεί και παραμένει στη σύριγγα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Το STELARA διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης. Η σύριγγα και η βελόνη δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιηθούν. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STELARA 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
EU/1/08/494/004

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2009  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12 Νοεμβρίου 2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

## ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
INJ. SOL.45MG (90mg/ml)/0,5ML PF. SYR.	BT x 1 PF. SYR x 0,5ML	1926,02 €	2338,77 €
INJ. SOL. 90MG/1ML PF.SYR.	BT x 1 PF. SYR. x 1,0ML	1952,39 €	2370,80 €