

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: ustekinumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do bledo žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kronova bolest

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

Ulcerozni kolitis

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

4.2. Doziranje i način primene

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

Doziranje

Kronova bolest i ulcerozni kolitis

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

Tabela 1: *Početno intravensko doziranje leka Stelara*

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

^a Približno 6 mg/kg

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

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Stelara u lečenju Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa kod dece mlađe od 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primene leka

Lek Stelara, 130 mg/26 mL, koncentrat za rastvor za infuziju namenjen je isključivo za intravensku primenu. Lek treba primeniti tokom najmanje jednog sata.

Za uputstva o razblaživanju i pripremi leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

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

Infekcije

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

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

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

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

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

Maligna oboljenja

Imunosupresivi, kao što je ustekinumab, mogu povećati rizik od nastanka malignih oboljenja. U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom opservacionom ispitivanju kod pacijenata sa psorijazom, kod pojedinih pacijenata koji su primali lek Stelara, razvila su se kutana i ne-kutana maligna oboljenja (videti odeljak 4.8). Rizik od malignih oboljenja može biti veći kod pacijenata sa psorijazom koji su tokom bolesti lečeni drugim biološkim lekovima.

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

Svi pacijenti, naročito oni stariji od 60 godina, pacijenti koji su tokom istorije bolesti bili na terapiji imunosupresivnim lekovima ili sa istorijom PUVA terapije, treba da se prate na pojavu ne-melanomskog karcinoma kože (videti odeljak 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosetljivosti

Sistemske reakcije preosetljivosti

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

Reakcije povezane sa infuzijom

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

Respiratorne reakcije

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

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa psorijazom koji su bili izloženi leku STELARA u postmarketinškom opservacionom ispitivanju zabeleženi su kardiovaskularni događaji, koji uključuju infarkt

miokarda i cerebrovaskularni insult. Faktore rizika za kardiovaskularne bolesti treba redovno procenjivati tokom primene terapije lekom Stelara.

Vakcinacija

Preporučuje se da žive virusne ili žive bakterijske vakcine (kao što je Bacillus Calmette i Guérin (BCG)) ne treba primenjivati u isto vreme kada i terapiju lekom Stelara. Nisu sprovedena posebna klinička ispitivanja kod pacijenata koji su nedavno primili žive virusne ili žive bakterijske vakcine. Podaci o sekundarnom prenosu infekcije živim vakcinama kod pacijenata koji su na terapiji lekom Stelara nisu dostupni. Pre imunizacije živom virusnom ili bakterijskom vakcinom, potrebno je obustaviti terapiju lekom Stelara najmanje 15 nedelja nakon poslednje doze, a terapija se može nastaviti najmanje 2 nedelje nakon vakcinacije. Potrebno je konsultovati Sažetke karakteristika leka za određene vakcine, za dodatne informacije i instrukcije pri istovremenoj primeni imunosupresiva nakon vakcinacije.

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

Pacijenti koji su na terapiji lekom Stelara mogu istovremeno primiti inaktivisane ili nežive vakcine.

Dugotrajna terapija lekom Stelara ne suprimira humoralni imunski odgovor na polisaharide pneumokoka ili na tetanusne vakcine (videti odeljak 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

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

Imunoterapija

Uticaj leka Stelara kod pacijenata koji su na imunskoj terapiji alergije nije procenjivan. Nije poznato da li lek Stelara može uticati na imunsku terapiju alergija.

Teška stanja kože

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

Stanja povezana sa lupusom

Kod pacijenata koji su bili na terapiji ustekinumabom, prijavljeni su slučajevi stanja povezanih sa lupusom, uključujući kožni eritematozni lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebno na područjima kože izloženim suncu ili ako su praćene artralgijom, pacijent treba odmah da zatraži medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog sa lupusom, potrebno je primenu ustekinumaba obustaviti i započeti odgovarajuće lečenje.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

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

Pomoćne supstance

Lek Stelara sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

Međutim, lek Stelara se rastvara u 9 mg/mL (0,9%) natrijum hlorida, rastvor za infuziju. Ovo treba uzeti u razmatranje za pacijente koji su na kontrolisanoj dijeti bez unosa natrijuma (videti odeljak 6.6.).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive vakcine ne treba primenjivati istovremeno sa lekom Stelara.

Primena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod odojčadi koja su bila izložena ustekinumabu *in utero*, se ne preporučuje šest meseci nakon rođenja ili dok se koncentracija ustekinumaba u serumu odojčadi ne može detektovati (videti odeljke 4.4 i 4.6). Ako postoji jasna klinička korist za pojedinačno odojče, može se razmotriti primena žive vakcine u ranijem periodu, iako koncentracija ustekinumaba u serumu odojčadi još uvek nije detektovana.

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

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

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni ustekinumaba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, rađanje ili

postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3.). Kao mera predostrožnosti, savetuje se izbegavanje primene leka Stelara tokom perioda trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz placentu i otkriven je u serumu odojčadi pacijentkinja koje su primale ustekinumab tokom trudnoće. Klinički uticaj ovoga nije poznat, međutim, rizik od infekcije kod odojčadi izloženih ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Primena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod odojčadi koja su bila izložena ustekinumabu *in utero*, se ne preporučuje šest meseci nakon rođenja ili dok se koncentracija ustekinumaba u serumu odojčadi ne mogu detektovati (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ako postoji jasna klinička korist za pojedinačno odojče, može se razmotriti primena žive vakcine u ranijem periodu, iako se koncentracija ustekinumaba u serumu odojčadi ne može detektovati.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Dole navedene bezbednosne informacije prikazuju izloženost ustekinumabu u 14 kliničkih ispitivanja Faze II i Faze III u kojima je učestvovalo 6709 pacijenata (4135 pacijenata sa psorijazom i/ili psorijaznim artritismom, 1749 pacijenata sa Kronovom bolešću i 825 pacijenata sa ulceroznim kolitisom). Ovo uključuje izloženost leku Stelara u kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja od najmanje 6 meseci ili 1 godine (4577 odnosno 3253 pacijenata redom sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom) i izloženost od najmanje 4 ili 5 godina (1482 odnosno 838 pacijenata sa psorijazom).

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

Tabela 2 Pregled neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Učestalost: Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	često: infekcija gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, sinuzitis povremeno: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dela respiratornog trakta, virusna infekcija gornjeg dela respiratornog trakta, vulvovaginalna gljivična infekcija
Poremećaji imunskog sistema	povremeno: reakcije hipersenzitivnosti (uključujući osip, urtikariju) retko: ozbiljne reakcije hipersenzitivnosti (uključujući anafilaksu i angioedem)
Psihijatrski poremećaji	povremeno: depresija
Poremećaji nervnog sistema	često: vrtoglavica, glavobolja povremeno: facijalna paraliza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često: orofaringealni bol povremeno: nazalna kongestija retko: alergijski alveolitis, eozinofilna pneumonija veoma retko: organizujuća pneumonija*
Gastrointestinalni poremećaji	često: dijareja, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: pruritus povremeno: pustularna psorijaza, ekfolijacija kože, akne retko: ekfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis veoma retko: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često: bol u leđima, mialgija, artralgiya veoma retko: sindrom sličan lupusu
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često: zamor, eritem na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije povremeno: reakcije na mestu primene injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, otok i svrab), astenija

* Videti odeljak 4.4. Sistemske i respiratorne reakcije preosetljivosti

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

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

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, izloženost je bila 11581 pacijent-godina kod 6709 pacijenata, medijana vremena praćenja je bila 1,0 godina; 1,1 godine u ispitivanjima sa psorijazom, 0,6 godina u ispitivanjima sa Kronovom bolešću i 1,0 u ispitivanjima sa ulceroznim

kolitisom. Učestalost infekcija u grupi pacijenata lečenih ustekinumabom je bila 0,91 po pacijent-godini praćenja, dok je učestalost teških infekcija kod pacijenata koji su primali ustekinumab bila 0,02 po pacijent-godini praćenja (199 teških infekcija u 11581 pacijent-godina praćenja), a teške infekcije koje su prijavljivane uključivale su pneumoniju, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

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

Maligna oboljenja

U placebo-kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom incidenca malignih oboljenja isključujući nemelanomski karcinom kože bila je 0,11 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su primali ustekinumab (1 pacijent na 929 pacijent-godina praćenja) u odnosu na 0,23 kod pacijenata koji su primali placebo (1 pacijent na 434 pacijent-godina praćenja). Incidenca nemelanomskog karcinoma kože kod pacijenata koji su primali ustekinumab je bila 0,43 na 100 pacijent-godina praćenja (4 pacijenta u 929 pacijent-godina praćenja) u poređenju sa 0,46 kod pacijenata koji su primali placebo (2 pacijenta u 433 pacijent-godina praćenja).

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom izloženost je bila 11561 pacijent-godina praćenja kod 6709 pacijenata, medijana vremena praćenja je bila 1,0 godina; 1,1 godinu ispitivanja sa psorijatičnim bolestima, 0,6 godina u ispitivanjima sa Kronovom bolešću i 1,0 godina za ispitivanja sa ulceroznim kolitisom. Maligna oboljenja isključujući nemelanomske karcinome kože su prijavljena kod 62 pacijenata tokom 11561 pacijent-godina praćenja (incidenca od 0,54 na 100 pacijent-godina praćenja za pacijente koji su lečeni ustekinumabom). Incidenca javljanja malignih oboljenja koja su prijavljena kod pacijenata koji su lečeni ustekinumabom je bila komparabilna sa očekivanom incidencom javljanja u opštoj populaciji (standardizovan odnos incidence=0,93 [95% interval pouzdanosti: 0,71, 1,20] prilagođen u odnosu na starost, pol i rasu). Najčešće zabeleženi maligniteti, izuzev nemelanomskog karcinoma kože su bili maligno oboljenje prostate, kolorektalna maligna oboljenja, melanom i karcinomi dojki. Incidenca javljanja nemelanomskih karcinoma kože je bila 0,49 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su lečeni ustekinumabom (56 pacijenata na 11545 pacijent-godina praćenja). Odnos javljanja karcinoma bazalnih ćelija kože i karcinoma skvamoznih ćelija kože (3:1) je bio komparabilan sa očekivanom učestalošću javljanja u opštoj populaciji (videti odeljak 4.4).

Reakcije hipersenzitivnosti i reakcije na infuziju

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

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta 6 godina i stariji sa psorijazom tipa plaka

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi; Inhibitori interleukina

ATC šifra: L04AC05

Mehanizam dejstva

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

Vezivanjem za zajedničku p40 subjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može da ispoljava svoj klinički efekat na psorijazu, psorijazni artritis, Kronovu bolest i ulcerozni kolitis preko prekida puta Th1 i Th17 citokina, koji predstavljaju srž patologije ove bolesti.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću, lečenje ustekinumabom dovelo je do smanjenja markera inflamacije uključujući C-Reaktivni Protein (CRP) i fekalni kalprotektin tokom faze uvođenja terapije, što se zatim održalo tokom faze održavanja terapije. CRP je proveravan tokom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su uočena tokom održavanja su se generalno održala tokom 252. nedelje.

Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, lečenje ustekinumabom dovelo je do smanjenja markera inflamacije, uključujući C-Reaktivni Protein (CRP) i fekalni kalprotektin, tokom faze uvođenja terapije, što se zadržalo tokom faze održavanja i produžetka ispitivanja tokom 200. nedelja.

Imunizacija

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

Klinička efikasnost

Kronova bolest

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

Ispitivanja početne terapije uključivala su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacijenata. Primarni parametar praćenja ishoda za oba ispitivanja početne terapije bio je procenat pacijenata sa kliničkim odgovorom (definisano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 poena) u 6. nedelji. Podaci o efikasnosti su prikupljeni i analizirani do 8. nedelje za oba ispitivanja. Istovremene doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% pacijenata nastavilo je sa primanjem barem jednog od tih lekova. U oba ispitivanja, pacijenti su nasumično primali jednu intravensku dozu, bilo preporučenu dozu određenu prema telesnoj masi (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (videti Tabelu 1, odeljak 4.2), bilo fiksnu dozu od 130 mg ustekinumaba ili placebo u 0. nedelji.

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

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

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

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

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Preporučena doza ustekinumaba N = 249	Placebo N = 209	Preporučena doza ustekinumaba N = 209
Klinička remisija, 8. nedelja	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a

Klinički odgovor (100 poena), 6. nedelja	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinički odgovor (100 poena), 8. nedelja	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odgovor od 70 poena, 3. nedelja	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odgovor od 70 poena, 6. nedelja	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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

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

* Neuspešno lečenje anti-TNF α terapijom

** Neuspešno lečenje konvencionalnim terapijama

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominalno značajno ($p < 0,05$)

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

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

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

U IM-UNITI, pacijenti koji su bili uključeni u studiju tokom 44 nedelje, ispunili su uslove da nastave sa terapijom u produžetku studije. Među 567 pacijenata koji su bili uključeni u produžetak studije i koji su bili lečeni ustekinumabom, klinička remisija i odgovor su se održavali kroz 252 nedelje u obe grupe pacijenata i to u grupi kod koje je prethodna TNF terapija bila bezuspešna i u grupi pacijenata koji nisu odreagovali na konvencionalnu terapiju.

U ovom produžetku kliničkog ispitivanja u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi signali vezani za bezbednost primene leka kod pacijenata sa Kronovom bolesti.

Endoskopija

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

Odgovor kod pacijenata sa fistulama

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

Kvalitet života povezan sa zdravljem

Kvalitet života povezan sa zdravljem bio je ocenjivan pomoću upitnika za procenu kvaliteta života pacijenata sa inflamatornim bolestima creva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procenu zdravlja. U 8. nedelji, pacijenti koji su primali ustekinumab pokazali su

statistički značajno veće i klinički značajno poboljšanje ukupnog IBDQ skora i SF-36 ukupnog skora mentalne komponente i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 ukupnog skora fizičke komponente u UNITI-2, u poređenju sa placebo. Ova poboljšanja bila su uopšteno bolje održana kod pacijenata lečenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. nedelje, u poređenju sa placebo. Poboljšanje kvaliteta života povezano sa zdravljem se održavalo tokom produžetka studije do 252 nedelje.

Ulcerozni kolitis

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

Rezultati efikasnosti prikazani u ispitivanjima UNIFI-I i UNIFI-M bili su bazirani na proceni srednjih vrednosti endoskopskih rezultata.

Kliničko ispitivanje UNIFI-I je uključivalo 961-og pacijenta. Primarni parametar praćenja ovog inicijalnog kliničkog ispitivanja je bio procenat ispitanika koji su postigli kliničku remisiju do 8 nedelje. Pacijenti su bili randomizovani da primaju jednu intravensku infuziju preporučene doze određene prema telesnoj masi (engl. *tiered dose*) koja je iznosila približno 6 mg/kg (videti Tabelu 1, odeljak 4.2) ili jednu intravensku infuziju fiksne doze od 130 mg ustekinumaba, ili placebo u nultoj (0.) nedelji.

Istovremena primena oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, i aminosalicilata je bila dozvoljena, i 90% pacijenata nastavilo je da prima bar jedan od ovih lekova. Uključeni pacijenti su prethodno morali da budu na neuspešnoj konvencionalnoj terapiji (kortikosteroidima ili imunomodulatorima) ili najmanje jednim biološkim lekom (antagonistom TNF α i/ili vedolizumabom). Četrdeset i devet procenata (49%) pacijenata je bilo neuspešno lečeno konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom (od kojih 94% ranije nije primalo biološku terapiju). Pedeset i jedan procenat (51%) pacijenata je bilo neuspešno lečeno biološkom terapijom ili je nije podnosilo. Približno 50% pacijenata je imalo najmanje jednu neuspešnu prethodnu anti-TNF α terapiju (od kojih 48% nije ostvarilo primarni odgovor) a njih 17% bilo je neuspešno lečeno najmanje jednom anti-TNF α terapijom i vedolizumabom.

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

Efikasnost, u odnosu na primarni ishod, je bila veća u grupi koja je primala dozu određenu prema telesnoj masi (6 mg/kg) u poređenju sa grupom koja je primala dozu 130 mg pa se zbog toga za intravensku indukcionu dozu preporučuje doziranje prema telesnoj masi.

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

	Placebo N = 319	Preporučena doza ustekinumaba[†] N = 322
Klinička remisija*	5%	16% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	9% (15/158)	19% (29/156) ^c

Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinički odgovor [§]	31%	62% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Zaceljivanje sluzokože [†]	14%	27% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinacija simptomatske remisije i zaceljivanje sluzokože [‡]	8%	21% ^b

[£] Doza infuzije ustekinumaba određena prema režimu doziranja na osnovu telesne mase navede u Tabeli 1.

* Klinička remisija je definisana kao Mayo skor ≤ 2 boda, i nijedan pojedinačni podskor > 1 .

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

[¥] Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

[†] Zaceljivanje sluzokože je definisano kao Mayo endoskopski podskor 0 ili 1.

[‡] Simptomatska remisija je definisana kao Mayo podskor učestalosti pražnjenja creva od 0 ili 1 i podskor za rektalno krvarenje 0.

[‡] Kombinacija simptomatske remisije i zaceljivanja sluzokože je definisana kao podskor učestalosti pražnjenja creva od 0 ili 1, podskor za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podskor 0 ili 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^c Nominalno značajno ($p < 0,05$)

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

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

Tabela 6: Sažetak ključnih ishoda efikasnosti u studiji UNIFI-M (u 44-toj nedelji; 52 nedelje od započinjanja primene indukcijske doze)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab na svakih 8 nedelja N = 176	90 mg ustekinumab na svakih 12 nedelja N = 172
Klinička remisija*	24%	44% ^a	38% ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Kod pacijenata neuspešno lečenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Klinički odgovor u toku 44. nedelje [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Kod pacijenata neuspešno lečenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Zaceljivanje sluzokože [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Klinički odgovor u toku 44. nedelje [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinička remisija bez kortikosteroida	23%	42% ^a	38% ^b
Dugotrajna remisija [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
[‡] Simptomatska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinacija simptomatske remisije i zaceljivanje sluzokože [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Nakon odgovora na intravensku dozu ustekinumaba.

** Klinička remisija je definisana kao Mayo skor ≤ 2 boda, i nijedan pojedinačni podskor > 1 .

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

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

† Zaceljivanje sluzokože se definiše kao Mayo endoskopski podskor 0 ili 1.

£ Održana klinička remisija tokom 44 nedelje je definisana kao klinička remisija kod pacijenata koji ne uzima kortikosteroide u 44 -toj nedelji.

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

¹ Dugotrajna remisija je definisana kao parcijalna remisija prema Mayo skoru od $\geq 80\%$ svih prethodnih poseta do 44-te nedelje i parcijalna remisija prema Mayo skoru tokom poslednje posete (u 44-toj nedelji).

[‡] Simptomatska remisija je definisana kao Mayo podskor za učestalost pražnjenja creva od 0 ili 1 i podskor za rektalno krvarenje jednak 0.

[‡] Kombinacija simptomatske remisije i zaceljivanje sluzokože je definisano kao podskor za učestalost pražnjenja creva od 0 ili 1, podskor za rektalno krvarenje 0, i endoskopski podskor 0 ili 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^d Nominalno značajno ($p < 0,05$)

^e Nije statistički značajno

Korisno dejstvo ustekinumaba na klinički odgovor, zaceljivanje sluzokože i kliničku remisiju zabeleženo je kod indukciono terapije, terapije održavanja kod pacijenata kod kojih je konvencionalna terapija bila neuspešna, ali biološka terapija nije bila bezuspešna, kao i kod onih kod kojih je bila neuspešna bar jedna prethodna terapija antagonistima TNF α , uključujući i pacijente sa primarnim odsustvom odgovora na terapiju antagonistima TNF α . Korisno dejstvo je zabeleženo i kod indukciono terapije kod pacijenata koji su bili neuspešno lečeni najmanje jednom prethodnom terapijom antagonistom TNF α i vedolizumabom. Međutim, broj pacijenata u ovoj podgrupi bio je premali da bi se mogli izvući definitivni zaključci o korisnom dejstvu u ovoj grupi tokom terapije održavanja.

Pacijenti koji su u 16-toj nedelji postigli odgovor na indukcionu terapiju ustekinumabom

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

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

Produžetak ispitivanja

U ispitivanju UNIFI, pacijenti koji su završili ispitivanje tokom 44 nedelje bili su podobni za nastavak lečenja u produžetku ispitivanja. Između 400 pacijenata koji su pristupili i bili lečeni ustekinumabom svakih 12 ili 8 nedelja u produžetku ispitivanja, simptomatska remisija se generalno održala tokom 200 nedelja kod pacijenata kod kojih konvencionalna terapija nije bila uspešna (ali ne biološka terapija) i one za koje biološka terapija nije bila uspešna, uključujući one koji su prethodno neuspešno lečeni i anti-TNF lekovima i sa vedolizumabom. Između pacijenata koji su 4 godine primali terapiju lekom ustekinumab i koji su procenjavani korišćenjem punog Mayo skor-a u 200. nedelji održavanja, kod 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) se održalo izlečenje sluzokože i klinička remisija.

U ovom produžetku ispitivanja, u trajanju do 4 godine lečenja kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, nisu identifikovani novi bezbednosni problemi.

Normalizacija endoskopskih nalaza

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

Histološko i histo-endoskopsko zaceljivanje sluzokože

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

Histo-endoskopsko zalečenje sluzokože kao kombinovana mera primarnog ishoda koja je bila definisana kao ispitanici koji su dostigli zalečenje sluzokože i histološko zalečenje procenjavana je u 8-oj nedelji u kliničkom ispitivanju UNIFI-I i u 44-toj nedelji u kliničkom ispitivanju UNIFI-M. U 8-oj nedelji je zabeleženo značajno poboljšanje histo-endoskopskog zalečenja sluzokože kod pacijenata koji su primili ustekinumab u preporučenoj dozi (18%) u odnosu na pacijente koji su primili placebo (9%). U 44-toj nedelji, zabeleženo je održavanje ovog dejstva kod značajno više pacijenata koji su postigli histo-endoskopsko zalečenje sluzokože u grupama koje su primale ustekinumab na svakih 12 nedelja (39%) i na svakih 8 nedelja (46%) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (24%).

Kvalitet života povezan sa zdravljem

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

U 8-oj nedelji kliničkog ispitivanja UNIFI-I, kod pacijenata koji su primali ustekinumab zabeležena su značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora, rezultata upitnika EQ-5D i EQ-5D VAS, kao i zbirnog skora za mentalne i fizičke komponente upitnika SF-36 u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Ova poboljšanja su kod pacijenata koji su primali ustekinumab u kliničkom ispitivanju UNIFI-M tokom bila održana do 44-te nedelje. Poboljšanje u kvalitetu života povezano sa zdravljem mereno pomoću IBDQ i SF-36 se generalno održalo u produžetku ispitivanja tokom 200 nedelje.

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

Hospitalizacije i hirurške intervencije povezane sa ulceroznim kolitisom

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

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

Imunogenost

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

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja ustekinumaba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis (videti odeljak 4.2 Doziranje i način primene kod pedijatrijskih pacijenata).

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Tačan metabolički put ustekinumaba nije poznat.

Eliminacija

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

Linearnost doze

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

Posebne grupe pacijenata

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

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

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, na varijabilnost klirensa ustekinumaba uticala je telesna masa, koncentracija albumina u serumu, pol i status antitela na ustekinumab dok je telesna masa bila glavna kovarijanta koja je imala uticaja na volumen distribucije.

Uz to, kod Kronove bolesti klirens je pod uticajem C-reaktivnog proteina, statusa neuspeha primene TNF antagonista i rase (Azijati u odnosu na ne-Azijate). Uticaj navedenih kovarijabli bio je unutar $\pm 20\%$ tipične referentne vrednosti odgovarajućeg farmakokinetičkog parametra, pa nije bilo potrebno prilagođavanje doze za ove kovarijable. Istovremena primena imunomodulatora nije imala značajan uticaj na raspoloživost ustekinumaba.

Regulacija enzima CYP450

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude (npr. toksičnost organa) na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući i procenu bezbednosne farmakologije. U ispitivanjima razvojne i reproduktivne toksičnosti na makaki majmunima, nisu zabeležena neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka, kao ni defekti na rođenju ili razvojna toksičnost. Nisu zabeležena neželjena dejstva na fertilitet kod ženki, koristeći analogna antitela za IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta veća od najveće ekvivalentne doze koja je namenjena za lečenje pacijenata sa psorijazom, i rezultirali su više od 100 puta većim maksimalnim koncentracijama u serumu kod majmuna u odnosu na ljude.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

3 godine.
Ne zamrzavati.

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

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

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tip I) zapremine 30 mL zatvorena obloženim čepom od butilgume, koja sadrži 26 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

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

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

Razblaživanje

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

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03608-22-001

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

12.03.2018.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.09.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2023.