

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Stelara[®], 45 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Stelara[®], 90 mg/ mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: ustekinumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Stelara, 45 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 mL rastvora.

Stelara, 90 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 mL rastvora.

Ustekinumab je kompletno humano IgG1k monoklonsko antitelo na interleukin (IL)-12/23 proizvedeno u mijelomskim ćelijama glodara koristeći rekombinantnu DNK tehnologiju.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Rastvor je bistar do blago opalescentan, bezbojan do svetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Psorijaza tipa plaka

Lek Stelara je indikovano za terapiju odraslih osoba sa umerenom ili teškom psorijazom tipa plaka kod kojih nije bilo odgovora na drugu sistemsku terapiju ili kod kojih je primena sistemske terapije bila kontraindikovana ili koji ne podnose drugu sistemsku terapiju, uključujući ciklosporine, metotreksat (MTX) ili PUVA terapiju (psoralen i ultraviolettne zrake A) (videti odeljak 5.1.).

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata

Lek Stelara je indikovano za terapiju dece i adolescenata uzrasta od 6 godina i starijih sa umerenom ili teškom psorijazom tipa plaka koji nisu adekvatno kontrolisani ili ne podnose drugu sistemsku terapiju ili fototerapiju (videti odeljak 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)

Lek Stelara kao monoterapija ili u kombinaciji sa metatreksatom (MTX) je indikovana za terapiju odraslih pacijenata sa aktivnim psorijatičnim artritisom kada je odgovor na prethodnu nebiološku terapiju antireumatskim lekovima koji menjaju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio adekvatan (videti odeljak 5.1).

Kronova bolest

Lek Stelara je indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti, kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo

konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNF α ili su imali medicinske kontraindikacije za primenu tih terapija.

Ulcerozni kolitis

Lek Stelara je indikovano za terapiju 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 je namenjen za primenu prema uputstvu i pod nadzorom lekara specijaliste iskusnog u postavljanju dijagnoze i lečenju bolesti za koje je lek Stelara indikovano.

Doziranje

Psorijaza tipa plaka

Preporučeno doziranje leka Stelara je sledeće: inicijalna doza 45 mg primenjena supkutano, nakon toga doza od 45 mg 4 nedelje kasnije, a zatim na svakih 12 nedelja.

Prekid terapije treba razmotriti kod pacijenata koji nisu pokazali odgovor nakon 28 nedelja terapije.

Pacijenti sa telesnom masom > 100 kg

Za pacijente sa telesnom masom > 100 kg primenjuje se inicijalna doza 90 mg supkutano, zatim 4 nedelje kasnije doza od 90 mg, a zatim na svakih 12 nedelja. Kod ovih pacijenata, doza od 45 mg se takođe pokazala efikasnom. Ipak, veća efikasnost je pokazana primenom doze 90 mg. (videti odeljak 5.1, Tabelu 4.).

Psorijatični artritis (PsA)

Preporučeno doziranje leka Stelara je sledeće: inicijalna doza 45 mg primenjena supkutano, zatim 4 nedelje kasnije doza 45 mg, a nakon toga na svakih 12 nedelja. Alternativno, 90 mg se može primeniti kod pacijenata sa telesnom masom >100 kg.

Prekid terapije treba razmotriti kod pacijenata koji nisu pokazali odgovor nakon 28 nedelja terapije.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Poremećaj funkcije bubrega i jetre

Lek Stelara nije ispitivan kod ove grupe pacijenata. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Stelara kod dece sa psorijazom mlađe od 6 godina starosti ili kod dece i adolescenata sa psorijatičnim artritisom mlađih od 18 godina starosti još uvek nisu utvrđene.

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata (uzrast 6 godina i stariji)

Preporučena doza leka Stelara zasnovana na telesnoj masi prikazana je ispod (Tabela 1 i 2).

Lek Stelara se primenjuje u 0. i 4. nedelji, i zatim na svakih 12 nedelja.

Tabela 1: Preporučena doza leka Stelara za pedijatrijske pacijente sa psorijazom

Telesna masa u vreme doziranja	Preporučena doza
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a

≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Za proračun volumena injekcije (mL) za pacijente < 60 kg, upotrebiti sledeću formulu: telesna masa (kg) x 0,0083 (mL/kg) ili videti Tabelu 2. Izračunat volumen treba zaokružiti sa preciznošću od 0,01 mL i primeniti koristeći špric graduisan na 1 mL. Bočica, staklena od 45 mg je dostupna za pedijatrijske pacijente koji treba da prime manje od pune doze od 45 mg.

Tabela 2: Injekcioni volumeni leka Stelara za pedijatrijske pacijente sa psorijazom < 60 kg*

Telesna masa u vreme doziranja (kg)	Doza (mg)	Volumen injekcije (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

*Za primenu kod pedijatrijskih pacijenata koji treba da prime manje od pune doze od 45 mg, dostupan je rastvor za injekciju u straklenoj bočici od 45 mg (videti odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka Stelara 45 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju).

Prekid terapije treba razmotriti kod pacijenata koji nisu pokazali odgovor nakon 28 nedelja terapije.

Kronova bolest i ulcerozni kolitis

U terapijskom režimu, prva doza leka Stelara se primenjuje intravenski. Za doziranje prilikom intravenske primene ustekinumaba, videti odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka Stelara 130 mg koncentrat za rastvor za infuziju.

Prva supkutana primena 90 mg leka Stelara treba da bude u 8. nedelji nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje na svakih 12 nedelja.

Pacijenti koji nisu pokazali odgovarajući odgovor u toku 8 nedelja nakon primene prve supkutane doze, mogu u to vreme primiti drugu supkutanu dozu (videti odeljak 5.1).

Pacijenti koji izgube odgovor na terapiju kada se primenjuje režim doziranja svakih 12 nedelja mogu imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 nedelja (videti odeljak 5.1).

Pacijentima će se naknadno odrediti doziranje svakih 8 nedelja ili 12 nedelja u skladu sa kliničkom procenom (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata kod kojih se 16. nedelje posle primene intravenske indukciono doze ili 16 nedelja nakon prelaska na primenu doze održavanja svakih 8 nedelja ne pokaže terapijska korist, potrebno je razmotriti prekid terapije.

Primena imunomodulatora i/ili kortikosteroida se može nastaviti tokom terapije lekom Stelara. Kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju lekom Stelara, doziranje kortikosteroidima se može smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom terapijom.

Kod Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa, ukoliko se terapija prekine, nastavak lečenja supkutanom doziranjem na svakih 8 nedelja je bezbedan i efikasan.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primene

Lek Stelara, jačine 45mg/0,5mL ili 90 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, namenjen je samo za supkutanu primenu. Ukoliko je moguće, površinu kože koja je zahvaćena psorijazom, izbegavati kao mesto primene injekcije.

U slučaju kada lekar odredi da je adekvatno, pacijenti ili njihovi negovatelji mogu sami injektovati lek Stelara, nakon što su prošli odgovarajuću obuku o tehnici primene supkutane injekcije. Međutim, potrebno je da lekar osigura odgovarajuće praćenje pacijenta. Potrebno je pacijenta ili negovatelja obučiti da primeni propisanu dozu leka Stelara prema instrukcijama datim u Uputstvu za lek. Detaljne instrukcije za primenu leka se nalaze u Uputstvu za lek.

Za dalja uputstva o pripremi i posebnim merama upozorenja pri rukovanju, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

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

Infekcije

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

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

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

Pre započinjanja terapije lekom Stelara, kod pacijenata se moraju sprovesti odgovarajuća ispitivanja kako bi se utvrdilo da li boluju od tuberkuloze. Lek Stelara se ne sme primenjivati pacijentima sa aktivnom tuberkulozom (videti odeljak 4.3.). Terapiju latentne tuberkulozne infekcije treba započeti pre primene leka Stelara. Primenu antituberkulozne terapije je takođe potrebno razmotriti pre primene leka Stelara kod pacijenata sa latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi, a kod kojih se ne može utvrditi da li je primenjen odgovarajući terapijski tretman. 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 ozbiljna infekcija, pacijenta treba pažljivo pratiti i lek Stelara ne treba primenjivati dok se infekcija ne izleči.

Maligna oboljenja

Imunosupresivni lekovi, 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 nekutana maligna oboljenja (videti odeljak 4.8). Rizik od malignih oboljenja može biti veći kod pacijenata sa psorijazom koji su tokom svoje 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 sa istorijom bolesti produženog uzimanja imunosupresivne terapije ili sa istorijom PUVA terapije, treba da se prate na pojavu ne-melanomskog kancera kože (videti odeljak 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosetljivosti

Sistemske

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

Respiratorne

Slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne pneumonije i neinfektivne organizujuće pneumonije su bili prijavljeni nakon stavljanja ustekinumaba u promet. Klinička slika uključuje kašalj, dispneju i intestinalne infiltracije nakon primene jedne do tri doze leka. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produženu hospitalizaciju. Pобољшanje je prijavljeno nakon prekida primene terapije ustekinumabom i takođe, u nekim slučajevima primene kortikosteroida. Ukoliko se isključi sumnja na infekciju i potvrdi se dijagnoza, prestati sa primenom 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, uključujući infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult. Faktore rizika za kardiovaskularne bolesti treba redovno procenjivati tokom primene terapije lekom Stelara.

Osetljivost na lateks

Zaštitnik za iglu napunjenog injekcionog šprica proizveden je od suve prirodne gume (derivata lateksa), što može prouzrokovati alergijske reakcije kod osoba osetljivih na lateks.

Vakcinacija

Preporučuje se da žive virusne ili žive bakterijske vakcine (kao što je *Bacillus Calmette – Guérin* (BCG)) ne treba primenjivati istovremeno 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 primenu terapije lekom Stelara najmanje 15 nedelja nakon poslednje primljene doze, a terapija se može nastaviti najmanje 2 nedelje nakon vakcinacije. Lekari koji propisuju lek moraju se konsultovati sa Sažecima karakteristika leka za određene vakcine, za dodatne informacije i instrukcije pri istovremenoj primeni imunosupresivnih lekova nakon vakcinacije.

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

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

Dugotrajno lečenje primenom leka Stelara ne suprimira humoralni imunski odgovor na polisaharide pneumokoka ili na vakcine protiv tetanusa (videti odeljak 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

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 psorijatičnim artritisom, zajednička upotreba ustekinumaba sa MTX-om nije pokazala uticaj na bezbednost ili efikasnost leka Stelara. U ispitivanjima Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabeleženo da istovremena primena imunosupresivnih lekova ili kortikosteroida utiče na bezbednost ili efikasnost leka Stelara. Potreban je oprez pri istovremenoj primeni drugih imunosupresivnih lekova i leka Stelara ili pri prelazu sa drugih imunosupresivnih bioloških lekova (videti odeljak 4.5).

Imunoterapija

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

Ozbiljna stanja kože

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

Stanja povezana sa lupusom

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

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nema razlika u efikasnosti i bezbednosti primene leka Stelara kod pacijenata 65 godina i starijih u odnosu na mlađe pacijente u kliničkim studijama sa odobrenim indikacijama, ipak broj pacijenata od 65 godina i starijih 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.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive vakcine ne treba primenjivati istovremeno sa lekom Stelara.

Primena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod novorođenčadi koja su bila izložena ustekinumabu *in utero*, se ne preporučuje šest meseci nakon rođenja ili dok se koncentracije ustekinumaba u serumu novorođenčadi ne mogu detektovati (videti odeljke 4.4. i 4.6). Ukoliko postoji jasna klinička korist individualno za svako novorođenče, može se razmotriti primena žive vakcine u ranijem trenutku, ukoliko su koncentracije ustekinumaba u serumu novorođenčadi nemerljive.

Ispitivanja interakcija kod ljudi nisu rađena. U populacionim farmakokinetičkim analizama faze 3 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 zajedničkoj primeni ustekinumaba i MTX, NSAIDs, 6-merkaptopurina, azatioprin i oralnih kortikosteroida kod pacijenata sa psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, ili pri prethodnom izlaganju anti-TNF α agensima, kod pacijenata sa psorijatičnim artritismom ili Kronovom bolešću ili prethodnom izlaganju biološkim lekovima (npr. anti-TNF α lekovima i/ili vedolizumabu) kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* studija ne upućuju na potrebu prilagođavanja doze kod pacijenata koji istovremeno primaju supstrate enzima 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 psorijatičnim artritismom, zajednička 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 imunosupresivnih lekova ili kortikosteroida utiče na bezbednost ili 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 efikasne 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, preporučuje se izbegavanje primene leka Stelara tokom perioda trudnoće.

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

Primena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod novorođenčadi koja su bila izložena ustekinumabu *in utero*, se ne preporučuje šest meseci nakon rođenja ili dok se koncentracija ustekinumaba u serumu novorođenčadi ne mogu detektovati (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ukoliko postoji jasna klinička korist individualno za svako novorođenče, može se razmotriti primena žive vakcine u ranijem trenutku, ukoliko su koncentracije ustekinumaba u serumu novorođenčadi nemerljive.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino 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 novorođenčadi, odluka o prestanku dojenja tokom lečenja i nakon 15 nedelja od prestanka primene 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

Dejstvo ustekinumaba na plodnost kod ljudi nije ispitivano. (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 neželjene reakcije (>5%) u kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod odraslih pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom koji su primali ustekinumab su bile nazofaringitis i glavobolja. Većina njih je smatrana blagim neželjenim dejstvom i nisu nužno vodile ka prekidanju terapije u kliničkom ispitivanju. Najozbiljnija neželjena reakcija, prijavljena sa lekom Stelara je bila ozbiljna reakcija preosetljivosti uključujući anafilaksu (videti odeljak 4.4). Ukupni bezbednosni profil bio je sličan kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritisom i Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Navedene bezbednosne informacije u daljem tekstu prikazuju izloženost ustekinumabu u 14 kliničkih ispitivanja Faze 2. i Faze 3. u kojima je učestvovalo 6709 pacijenata (4135 pacijenata sa psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 pacijenata sa Kronovom bolešću i 825 sa ulceroznim kolitisom). Ovo uključuje izloženost leku Stelara u kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja od najmanje 6 meseci ili 1 godine (4577 i 3253 pacijenata redom sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom) i izloženost od najmanje 4 ili 5 godina (1482, odnosno 838 pacijenata sa psorijazom).

Tabela 3 prikazuje pregled neželjenih reakcija dobijenih tokom kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Kronove bolesti i ulceroznom kolitisu kod odraslih pacijenata, kao i neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog perioda. Neželjene reakcije su klasifikovane prema klasi sistema organa (*System Organ Class*) i učestalosti, po principu: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su poređane u opadajućem smeru u odnosu na ozbiljnost neželjene reakcije.

Tabela 3 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, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunskog sistema	povremeno: reakcije hipersenzitivnosti (preosetljivosti) (uključujući osip, urtikariju), retko: ozbiljne reakcije hipersenzitivnosti (preosetljivosti) (uključujući anafilaksu i angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	povremeno: depresija
Poremećaji nervnog sistema	često: vrtoglavica, glavobolja povremeno: paraliza facijalisa
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, eksfolijacija kože, akne retko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis veoma retko: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često: bol u leđima, mialgija, artralgijs 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, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, stepen infekcija ili ozbiljnih infekcija je bio sličan kod pacijenata koji su primali ustekinumab i kod pacijenata koji su primali placebo. U periodu tih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja, stepen infekcija u grupi pacijenata lečenih ustekinumabom je bio 1,36 po pacijent-godini praćenja, u odnosu na 1,34 kod pacijenata koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije su se javljale u stopi od 0,03 po pacijent-godini praćenja pacijenata lečenih ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija od 930 pacijent-godina praćenja) u odnosu na 0,03 kod pacijenata koji su primali placebo (15 ozbiljnih infekcija od 434 pacijent-godina praćenja) (videti odeljak 4.4).

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim 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 godina u ispitivanjima sa ulceroznim kolitisom. Učestalost infekcija u grupi pacijenata koji su primali ustekinumab je bila 0,91 po pacijent-godini praćenja dok je učestalost ozbiljnih infekcija kod pacijenata koji su primali ustekinumab bila 0,02 po pacijent-godini praćenja (199 ozbiljnih infekcija tokom 11581 pacijent-godina praćenja), a ozbiljne 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 istovremeno bili na terapiji izonijazidom, nije došlo do razvoja tuberkuloze.

Maligna oboljenja

U placebo-kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom incidenca malignih oboljenja, isključujući nemelanomski kancer 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 pacijenata koji su primali placebo (1 pacijent na 434 pacijent-godina praćenja). Incidenca nemelanomskog kancera 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 pacijenata koji su primali placebo (2 pacijenta u 433 pacijent-godina praćenja).

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim 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 godine ispitivanja sa psorijatičnim bolestima, 0,6 godina u ispitivanjima sa Kronovom bolešću i 1,0 godina u ispitivanjima sa ulceroznim kolitisom. Maligna oboljenja (isključujući nemelanomski kancer kože) su prijavljena kod 62 pacijenta tokom 11561 pacijent-godina praćenja (incidenca od 0, 54 na 100 pacijent-godina praćenja za pacijente koji su bili na terapiji ustekinumabom). Incidenca javljanja malignih oboljenja koja su prijavljena kod pacijenata koji su bili na terapiji ustekinumabom je bila komparabilna sa očekivanom incidencom javljanja u opštoj populaciji (standardizovan stepen incidence=0, 93 (95% interval pouzdanosti: 0,71; 1,20) prilagođen u odnosu na starost, pol i rasu). Najčešće zabeležene maligne bolesti izuzev nemelanomskog kancera kože bile su maligna oboljenja prostate, kolorektalna

maligna oboljenja, melanom i karcinomi dojki. Incidenca javljanja nemelanomskih kancera kože je bila 0,49 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su bili na terapiji ustekinumabom (56 pacijenata tokom 11545 pacijent-godina praćenja). Odnos javljanja kancera bazalnih ćelija kože i kancera skvamoznih ćelija kože (3:1) je bio komparabilan sa očekivanom učestalošću javljanja u opštoj populaciji (videti odeljak 4.4).

Reakcije hipersenzitivnosti

Tokom kontrolisanih perioda kliničkih ispitivanja primene ustekinumaba kod pacijenata sa psorijazom i psorijatičnim artritismom, osip i urtikarija su primećeni kod < 1% pacijenata (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta 6 godina i stariji sa psorijazom tipa plaka

Bezbednost ustekinumaba je ispitivana u dva ispitivanja faze 3 sa pedijatrijskim pacijentima sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka. Prvo ispitivanje je uključivalo 110 pacijenata uzrasta 12 do 17 godina koji su bili na terapiji do 60 nedelja, a drugo ispitivanje je uključivalo 44 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 sumnji na neželjene reakcije

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

Farmako terapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori interleukina

ATC kod: 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 površinske receptore. Usled ovoga, ustekinumab ne učestvuje u komplement- ili antitelo- posredovanoj citotoksičnosti ćelija sa IL-12 i/ili IL-23 receptorima. IL-12 i

IL-23 su heterodimerski citokini koji se izlučuju aktivacijom antigen prezentujućih ćelija, kao što su makrofagi i dendritske ćelije i oba citokina učestvuju u imunim funkcijama: IL-12 stimuliše prirodne ćelije 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. Ipak, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 je bila udružena sa imuno posredovanim bolestima, kao što su psorijaza, psorijatični 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, psorijatični artritis, Kronovu bolest i ulcerozni kolitis preko prekida puta Th1 i Th17 citokina, koji predstavljaju srž patologije ove bolesti.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću, primena terapije ustekinumaba dovela 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 i 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, koji su se održavali tokom faze održavanja terapije i produžetka ispitivanja tokom 200. nedelje.

Imunizacija

Tokom dugotrajnog produženja studije Psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli pacijenti koji su lečeni lekom Stelara najmanje 3,5 godine imali su sličan imunski odgovor (antitela) i na pneumokokne polisaharide i na vakcine protiv tetanusa u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata kod koje nije vršena sistemska terapija psorijaze. Sličan procenat pacijenata je razvio zaštitne koncentracije antipneumokoknih i antitetanusnih antitela, a titar antitela je bio sličan kod odraslih pacijenata lečenih lekom Stelara i pacijenata u kontrolnoj grupi.

Klinička efikasnost

Psorijaza Tipa plaka (odrasli pacijenti)

Bezbednost i efikasnost primene ustekinumaba ispitivana je u dva randomizovana dvostruko slepa placebo kontrolisana klinička ispitivanja kod 1996 pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka a koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemska terapiju. Takođe, sprovedeno je i jedno randomizovano, slepo, aktivno-kontrolisano kliničko ispitivanje u kojem su upoređivani primena ustekinumaba i etanercepta kod pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora na ciklosporin, MTX ili PUVA terapiju, koji nisu podnosili ove terapije ili je primena ovih terapija bila kontraindikovana.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1 (PHOENIX 1) procenjeno je 766 pacijenata. Od ukupnog broja pacijenata, njih 53% ili nisu postigli klinički odgovor na prethodnu sistemska terapiju, ili je nisu tolerisali, ili je ta sistemska terapija bila kontraindikovana. Grupa pacijenata kod kojih je primenjen ustekinumab je randomizirana u dve podgrupe, jednoj je data doza od 45 mg, a drugoj 90 mg u nultoj i 4. nedelji, a dalje je primenjivana ista doza svakih 12 nedelja. Pacijenti koji su randomizirani da primaju placebo u nultoj i 4. nedelji su prebačeni (*ukršteni*) da primaju ustekinumab (45 ili 90 mg) u 12. i 16. nedelji, a nakon toga svakih 12 nedelja. Pacijenti koji su na početku randomizirani u grupu koja je primala ustekinumab, a koji su postigli odgovor od PASI 75 (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI), a što je poboljšanje od 75% u odnosu na polaznu tačku i u 28. i 40. nedelji terapije, rerandomizirani su kako bi primali ustekinumab svakih 12 nedelja ili placebo (odnosno ukidanje terapije). Pacijenti koji su u 40. nedelji rerandomizirani da primaju placebo, ponovo su započeli primenu ustekinumaba prema njihovom originalnom doznom režimu u trenutku kada je došlo do najmanje 50%

gubitka PASI poboljšanja dostignutog u 40. nedelji. Svi pacijenti su praćeni do 76. nedelje nakon prve primene leka u ispitivanju.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 2 (PHOENIX 2) procenjeno je 1230 pacijenata. Od ukupnog broja, njih 61% ili nisu postigli klinički odgovor na prethodnu sistemska terapiju ili je nisu tolerisali ili je ta sistemska terapija bila kontraindikovana. Grupa pacijenata kod kojih je primenjen ustekinumab je randomizovana u dve podgrupe, jednoj je primenjena doza od 45 mg, a drugoj 90 mg u nultoj i 4. nedelji, a dalje je primenjivana ista doza svakih 16 nedelja. Pacijenti koji su randomizovani da primaju placebo terapiju u nultoj i 4. nedelji, su prebaćeni (*ukršteni*) da primaju ustekinumab (45 ili 90 mg) u 12. i 16. nedelji. Svi pacijenti su praćeni do 52. nedelje nakon prve primene leka u ispitivanju.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 3 (ACCEPT) poređena je efikasnost ustekinumaba u odnosu na etanercept i evoluirana je bezbednost ustekinumaba i etanercepta kod 903 pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora na drugu sistemska terapiju, koji nisu podnosili drugu sistemska terapiju ili je primena druge sistemske terapije bila kontraindikovana. Tokom aktivno-kontrolisanog dela studije u trajanju od 12 nedelja, pacijenti su randomizovani tako da je jedna grupa primala etanercept (50 mg dva puta nedeljno), druga ustekinumab 45 mg u nultoj i 4 nedelji, a treća ustekinumab 90 mg u nultoj i 4 nedelji. U kliničkim ispitivanjima psorijaze 1 i 2, na početku ispitivanja karakteristike bolesti su bile konzistentne u svim grupama pacijenata sa srednjom vrednošću PASI skora od 17 do 18, srednjom vrednošću površine tela (engl. *Body Surface Area*, BSA) ≥ 20 i medijanom indeksa dermatološkog kvaliteta života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) u opsegu od 10 do 12. Približno 1/3 pacijenata iz studije (PHOENIX 1) i 1/4 pacijenata iz studije (PHOENIX 2) imala je psorijatični artritis (PsA). I u kliničkom ispitivanju psorijaze 3 su karakteristike bolesti bile slične.

Primarni parametar praćenja efikasnosti ovih kliničkih ispitivanja je bio procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor od početka ispitivanja do 12. nedelje (videti tabele 4 i 5).

Tabela 4 Pregled kliničkog odgovora u kliničkom ispitivanju Psorijaza 1 (PHOENIX 1) i kliničkom ispitivanju Psorijaza 2 (PHOENIX 2)

	12. nedelja 2 doze (nedelja 0 i nedelja 4)			28. nedelja 3 doze (nedelja 0, nedelja 4 i nedelja 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Kliničko ispitivanje Psorijaza 1					
Broj pacijenata koji je randomizovan	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b jasnog ili minimalnog odgovora N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Broj pacijenata ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj pacijenata > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Kliničko ispitivanje Psorijaza 2					

Broj pacijenata koji je randomizovan	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor N (%)	41 (10%)	342 (84%) _a	367 (89%) _a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor N (%)	15 (4%)	273 (67%) _a	311 (76%) _a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	3 (1%)	173 (42%) _a	209 (51%) _a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b jasnog ili minimalnog odgovora N (%)	18 (4%)	277 (68%) _a	300 (73%) _a	241 (61%)	279 (70%)
Broj pacijenata ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj pacijenata > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 za 45 mg ili 90 mg u poređenju sa placebom (PBO).

^b PGA = sveobuhvatna procena lekara (engl. *Physician Global Assessment*, PGA)

Tabela 5 Pregled kliničkog odgovora u 12 nedelji ispitivanja u kliničkom ispitivanju Psorijaza 3 (ACCEPT)

	Kliničko ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta u toku jedne nedelje)	Ustekinumab 2 doze (Nedelja 0 i nedelja 4)	
		45 mg	90 mg
Broj pacijenata koji je randomizovan	347	209	347
PASI 50 odgovor N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odgovor N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odgovor N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA ^b jasnog ili minimalnog odgovora N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Broj pacijenata ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj pacijenata > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u odnosu na etanercept

^b p = 0,012 za ustekinumab 45 mg u odnosu na etanercept

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1 održavanje PASI 75 je bilo značajno superiornije pri kontinuiranoj terapiji u odnosu na prekid terapije ($p < 0,001$). Slični rezultati su primećeni primenom bilo koje doze ustekinumaba. U prvoj godini (52 nedelje), 89% pacijenata koji su re-randomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor, u poređenju sa 63% pacijenata re-randomizovanih u grupu koja je primala placebo (prekid terapije) ($p < 0,001$). U 18. mesecu (76. nedelja), 84% pacijenata koji su re-randomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor, u poređenju sa 19% pacijenata re-randomizovanih u grupu koja je primala placebo (prekid terapije).

U trećoj godini (148. nedelja), 82% pacijenata koji su re-randomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor. U petoj godini (244. nedelja), 80% pacijenata koji su re-randomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor.

Kod 85% pacijenata re-randomizovanih u grupu koja je primala placebo, a koji su nakon gubitka $\geq 50\%$ PASI poboljšanja ponovo započeli osnovnu terapiju ustekinumabom, ponovo je postignut PASI 75 odgovor tokom 12 nedelja od ponovnog započinjanja terapije.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1, u 2. i 12. nedelji, ispoljilo se značajno poboljšanje od početka primene ispitivanog leka prema DLQI u svakoj grupi pacijenata lečenih ustekinumabom u poređenju sa onima koji su primali placebo. Poboljšanje se održavalo i tokom 28. nedelje. Slično tome, značajno poboljšanje uočeno je i u kliničkom ispitivanju Psorijaza 2 u 4. i 12. nedelji, a koje se održalo i tokom 24. nedelje. U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1, poboljšanje psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*), poboljšanje fizičke i mentalne komponente ukupnog skora SF-36, kao i poboljšanje na Vizuelnoj analognoj skali (Itch engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) bilo je značajno kod svake grupe pacijenata lečenih ustekinumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. U kliničkom ispitivanju Psorijaza 2, prema Skali bolničke anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), kao i Upitniku o radnoj sposobnosti (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) zabeleženo je značajno poboljšanje kod svih grupa pacijenata lečenih ustekinumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo.

Psorijatični artritis (PsA) (odrasli pacijenti)

Pokazano je da primena ustekinumaba poboljšava znake i simptome, fizičku funkcionalnost i kvalitet života koji je u vezi sa zdravljem, a smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova kod odraslih pacijenata sa aktivnim psorijatičnim artritisom.

Bezbedost i efikasnost ustekinumaba je procenjivana kod 927 pacijenata u dva randomizovana dvostruko slepa placebo kontrolisana klinička ispitivanja kod pacijenata sa aktivnim PsA (≥ 5 otečeni zglobovi i ≥ 5 bolni (ukočeni) zglobovi) uprkos uzimanju nesteroidnih antinflatornih lekova (NSAIL) ili antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti (DMARD).

Pacijenti u ovim ispitivanjima su imali dijagnozu PsA najmanje 6 meseci. Uključeni su pacijenti svih subtipova PsA, uključujući poriarikularni artritis bez dokaza o postojanju reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalni interfalangealni artritis (12%) i artritis mutilans (0,5%). Više od 70% pacijenata u obe studije na početku je imalo entezitis (zapaljenje mesta pripoja tetiva ili ligamenata za kost) i 40% daktilitis na početku terapije, respektivno. Pacijenti su randomizovani da primaju terapiju lekom ustekinumab 45 mg, 90 mg ili placebo supkutano u nedeljama 0 i 4 a nakon toga na svakih 12 nedelja (q12w). Aproksimativno 50% pacijenata je nastavilo sa uzimanjem stabilnih doza MTX (≤ 25 mg/nedeljno).

U PsA kliničkom ispitivanju 1 (PSUMMIT I) i PsA kliničkom ispitivanju 2 (PSUMMIT II), 80%, odnosno 86% pacijenata, prethodno je bilo lečeno sa DMARDs. U kliničkom ispitivanju 1 nije bilo dozvoljeno da prethodna terapija pacijenata bude sa anti-tumor nekroza faktor agensa (TNF) α . U kliničkom ispitivanju 2, većina pacijenata (58%, $n=180$) je prethodno lečena jednim ili više anti- TNF α lekova, od kojih je preko 70% prekinulo sa terapijom anti-TNF α zbog neefikasnosti ili intolerancije u bilo kom trenutku.

Znaci i simptomi

Terapija ustekinumabom je dovela do značajnog poboljšanja u merenjima aktivnosti bolesti u odnosu na placebo u 24 nedelji. Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio procenat pacijenata koji su dostigli ACR (engl. *American College of Rheumatology*, (ACR) odgovor 20 u 24 nedelji. Ključno rezultati efikasnosti su prikazani niže u Tabeli 6:

Tabela 6 Broj pacijenata koji su dostigli klinički odgovor u kliničkom ispitivanju 1 (PSUMMIT I) kliničkom ispitivanju 2 (PSUMMIT II) kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom u 24. nedelji

	Kliničko ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			Kliničko ispitivanje psorijatičnog artritisa 2		
	placebo	45 mg	90 mg	placebo	45 mg	90 mg
Broj randomizovanih pacijenata	206	205	204	104	103	105
ACR 20 odgovor, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 odgovor, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 odgovor, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA ^d	146	145	149	80	80	81
PASI 75 odgovor, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 odgovor, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Kombinovani PASI 75 i ACR 20 odgovor, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Broj pacijenata telesne mase ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA ^d	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Broj pacijenata telesne mase > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 odgovor, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA ^d	41	40	38	26	22	24
PASI 75 odgovor, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)
^a p < 0,001 ^b p < 0,05 ^c p = NS ^d Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA zahvaćene kože psorijazom na početku						

Odgovori ACR 20, 50, 70 su nastavili sa poboljšanjem ili su bili održani tokom 52 nedelje (PsA kliničko ispitivanje 1 i 2) i 100 nedelja (PsA kliničko ispitivanje 1). U PsA kliničkom ispitivanju 1, ACR 20

odgovori u 100. nedelji su bili dostignuti kod 57% pacijenata sa dozom 45 mg i kod 64% pacijenata sa dozom 90 mg. U PsA kliničkom ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. nedelji su bili dostignuti kod 47% pacijenata sa dozom 45 mg i kod 48% pacijenata sa dozom 90 mg.

Procenat pacijenata koji je dostigao kriterijum odgovora da modifikuje PsA (PsARC) je takođe bio značajno veći u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na placebo u 24 nedelji. PsARC odgovori su bili održani tokom 52. i 100. nedelje. Veći procenat pacijenata koji su bili na terapiji ustekinumabom a koji su imali spondilitis sa perifernim artritisom dostigli su 50 i 70 procenata poboljšanja u BASDAI skoru (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks*, BASDAI) u odnosu na placebo u 24. nedelji.

Odgovori posmatrani u grupi pacijenata koja je bila na terapiji ustekinumabom su bili slični odgovorima kod pacijenata koji su primali MTX zajedno sa ustekinumabom ili nisu primali MTX zajedno sa ustekinumabom i bili su održani tokom 52. i 100. nedelje. Pacijenti koji su prethodno lečeni anti-TNF α i primali ustekinumab su dostigli bolje odgovore u 24. nedelji nego pacijenti koji su primali placebo (ACR 20 odgovor u 24. nedelji za primenjenu dozu 45 mg je bio 37%, a za primljenu dozu 90 mg bio je 34%, u poređenju sa placebom 15%; $p < 0,05$) a odgovori su bili održani tokom 52. nedelje.

Za pacijente sa entezitisom i/ili daktilitisom na početku terapije, u kliničkom ispitivanju PsA 1 pokazano je značajno poboljšanje u skoru za entezitis i daktilitis, u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na grupu koja je primala placebo u 24 nedelji. U kliničkom ispitivanju PsA 2, značajno poboljšanje u skoru za entezitis kao i numeričko poboljšanje (nije statistički značajno) u daktilitis skoru je pokazano u grupi koja je primala dozu 90 mg ustekinumaba u odnosu na placebo u 24 nedelji. Poboljšanje u entezitis skoru i daktilitis skoru je bilo održano tokom 52 i 100 nedelja.

Radiografski odgovor

Strukturno oštećenje na obe šake i oba stopala je bilo izraženo kao promena u ukupnom (engl. *van der Heijde-Sharp* skoru (VdH-S skor), modifikovanom za PsA dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrednosti. Sprovedena je unapred integrisana analiza sa kombinovanim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA ispitivanja, 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u odnosu na placebo, mereno promenom u odnosu na početnu vrednost do 24. nedelje u ukupnom modifikovanom vdH-S skoru (srednja vrednost $\pm$ SD skor je bio $0,97 \pm 3,85$ u placebo grupi u odnosu na $0,40 \pm 2,11$ u grupi koja je primala dozu 45 mg ($p < 0,05$) ustekinumaba, odnosno $0,39 \pm 2,40$ u grupi koja je primala 90 mg ($p < 0,01$) ustekinumaba. Ovaj efekat bio je potstaknut PsA kliničkim ispitivanjem 1. Smatra se da se efekat pokazao nezavisno od zajedničke primene MTX, i bilo je održan tokom 52. nedelje (integrisane analize) i 100. nedelje (PsA kliničko ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvalitet života

Pacijenti koji su bili na terapiji ustekinumabom pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji na osnovu procene upitnika indeksa invalidnosti (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*, HAQ-DI) u 24 nedelji. Procenat pacijenata koji su dostigli klinički značajno $\geq 0,3$ poboljšanje u HAQ-DI skoru u odnosu na početnu vrednost, bio je značajno bolji u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI skora u odnosu na početne vrednosti održalo se tokom 52. i 100. nedelje.

Postojalo je značajno poboljšanje u DLQI skoru u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na grupu koja je primala placebo u 24 nedelji, koje se održalo tokom 52. i 100. nedelje. U PsA kliničkom ispitivanju 2, postoji značajno poboljšanje u skoru Funkcionalne procene terapije hroničnih bolesti-umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-F, *scores*) u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na grupu koja je primala placebo u 24 nedelji. Procenat pacijenata koji su dostigli klinički značajno poboljšanje za umor (4 poena u FACIT.F-u) je takođe bio značajano bolji u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje u FACIT skorovima je bilo održano tokom 52. nedelje.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je privremeno oslobodila nosioca dozvole od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa kod jedne ili više podgrupa u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata

Ustekinumab je pokazao poboljšanje znakova i simptoma, i kvalitet života povezan sa zdravljem kod pedijatrijskih pacijenata sa psorijazom tipa plaka uzrasta od 6 godina i starijih.

Adolescenti (uzrasta 12-17 godina)

Efikasnost ustekinumaba je ispitivana kod 110 pedijatrijskih pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka uzrasta od 12 do 17 godina u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju faze 3 (CADMUS). Pacijenti su bili randomizovani kako bi primili ili placebo (n = 37), ili preporučenu dozu ustekinumaba (videti odeljak 4.2; n = 36) ili polovinu preporučene doze ustekinumaba (n = 37) u obliku supkutane injekcije 0. i 4. nedelje, a zatim je sledilo doziranje na svakih 12 nedelja (q12w). U 12. nedelji, pacijenti koji su primali placebo su prebačeni na terapiju ustekinumabom.

Pacijenti sa PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću od najmanje 10%, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, su bili prikladni za ispitivanje. Približno 60% pacijenata je bilo prethodno izloženo konvencionalnoj sistemske terapiji ili fototerapiji. Približno 11% pacijenata je bilo prethodno izloženo biološkim lekovima.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio procenat pacijenata koji su u 12. nedelji postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarni parametar praćenja efikasnosti je uključivao PASI 75, PASI 90, promenu u odnosu na početnu vrednost dečijeg dermatološkog indeksa kvaliteta života (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), promenu u odnosu na početnu vrednost skale ukupnog rezultata PedsQL (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*, PedsQL) u 12. nedelji. U 12. nedelji ispitanici koji su primali terapiju ustekinumabom pokazali su značajno poboljšanje psorijaze i kvaliteta života povezane sa zdravstvenim stanjem, u odnosu na placebo (Tabela 7).

Nakon prve primene ispitivanog leka, svim pacijentima je praćena efikasnost terapije do 52. nedelje. Učešće pacijenata sa PGA skorom čist (0) ili minimalan (1) i procentom postignutog PASI 75 pokazao je odvajanje grupa lečenih ustekinumabom i placeboom prilikom prve posete nakon početka lečenja u 4. nedelji, postizući maksimum u 12. nedelji. Poboljšanja u PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su kroz 52 nedelje (Tabela 7).

Tabela 7: Sažetak primarnih i sekundarnih parametar praćenja efikasnosti u 12. i 52. nedelji

Ispitivanje psorijaze tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata (CADMUS) (uzrasta od 12 do 17 godina)			
	12. nedelja		52. nedelja
	Placebo	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
Broj randomizovanih pacijenata	37	36	35
PGA			
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA čist (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 odgovor	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 odgovor	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 odgovor	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)

CDLQI			
CDLQI 0 ili 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Promena u odnosu na početnu vrednost Srednja vrednost (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)
^a p < 0,001 ^b CDLQI: CDLQI je dermatološki instrument za procenu uticaja problema sa kožom u odnosu na kvalitet života povezan sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 ukazuje da nema uticaja na kvalitet života deteta. ^c p = 0,002 ^d PedsQL: PedsQL Zbir ukupne skale je opšta mera kvaliteta života povezana sa zdravljem, razvijena za primenu kod dece i adolescenata. Za placebo grupu u 12. nedelji, N = 36 ^e p = 0,028			

Tokom dvanaestonedelnog placebo kontrolisanog perioda, efikasnost u obe grupe, sa preporučenom dozom i polovinom preporučene doze je bila generalno komparabilna u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti (69,4% odnosno 67,6%) mada je postojao dokaz o odgovoru na dozu za veći stepen kriterijuma efikasnosti (npr. PGA čisti (0), PASI 90). Posle 12 nedelja, efikasnost je uopšteno bila veća i bolje održana u grupi koja je primala preporučenu dozu u odnosu na grupu koja je primala polovinu preporučene doze u kojoj je češće zabeležen umeren gubitak efikasnosti pri kraju svakog dvanaesto nedelnog intervala primene. Bezbednosni profil preporučene doze i polovine preporučene doze su bili uporedivi.

Deca (uzrasta od 6 do 11 godina)

Efikasnost primene ustekinumaba je ispitivana kod 44 pedijatrijska pacijenta uzrasta 6 do 11 godina sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 3 u kome su pacijenti bili u jednoj grupi (CADMUS Jr.). Pacijenti su lečeni preporučenom dozom ustekinumaba (videti odeljak 4.2; n = 44) koji je primenjen u obliku supkutane injekcije u nedeljama 0 i 4 a nakon toga na svakih 12 nedelja (q12w).

Pacijenti sa PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću najmanje 10% koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, bili su podobni za ispitivanje. Približno 43% pacijenata je prethodno primalo konvencionalnu sistemsku terapiju ili fototerapiju. Približno 5% pacijenata je prethodno bilo izloženo biloškim lekovima.

Primarni parametar praćenja je bio procenat pacijenata koji su u 12. nedelji postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarni parametar praćenja je uključivao PASI 75, PASI 90 i promenu u odnosu na početnu vrednost dečijeg dermatološkog indeksa kvaliteta života (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)) u 12. nedelji. U 12. nedelji ispitanici koji su bili na terapiji ustekinumabom pokazali su značajno veće poboljšanje psorijaze i kvaliteta života povezane sa zdravstvenim stanjem (Tabela 8).

Nakon prve primene ispitivanog leka, svim pacijentima je praćena efikasnost primenjene terapije do 52. nedelje. Učešće pacijenata sa PGA skorom čist (0) ili minimalan (1) u 12. nedelji je iznosio 77,3%. Efikasnost (definisana kao PGA 0 ili 1) je uočena već prilikom prve posete nakon započinjanja terapije u 4. nedelji, a procenat ispitanika koji su postigli PGA skor 0 i 1 je rastao tokom 16 nedelje, a potom ostao relativno stabilan tokom 52 nedelje. Poboljšanja u PGA, PASI i CDLQI su se održala do 52 nedelje (Tabela 8).

Tabela 8 Rezime primarnih i sekundarnih ishoda u 12. nedelji i 52. nedelji

Ispitivanje pedijatrijske psorijaze (CADMUS Jr.) (Uzrasta od 6 do 11 godina)		
	12. nedelja	52. nedelja
	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)
Uključeni pacijenti	44	41
PGA		
PGA čist (0) ili minimalan (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čist (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 odgovor	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 odgovor	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 odgovor	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacijenti sa početnom vrednošću CDLQI > 1	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 ili 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI je dermatološki instrument za procenu uticaja problema sa kožom na kvalitet života povezan sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 ukazuje da nema uticaja na kvalitet života deteta.

Kronova bolest

Bezbednost i efikasnost primene ustekinumaba je procenjivana u tri randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana, multicentrična ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne 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 efikasnosti 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 preporučene doze određene prema telesnoj masi (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (videti odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka za lek Stelara 130 mg, koncentrat za rastvor za infuziju), bilo primenom fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba 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 imao 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, prethodno ili 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 koja je primala ustekinumab u poređenju sa placebom (Tabela 9). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. nedelji kod pacijenata koji su primali ustekinumab i nastavili su se poboljšavati 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 koja je primala dozu od 130 mg, pa se zato doziranje određeno prema telesnoj masi preporučuje za intravensku početnu dozu.

Tabela 9: 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. nedelje	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 poena 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 supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja, 90 mg ustekinumaba svakih 12 nedelja ili placebo tokom 44 nedelje (za preporučeno doziranje održavanja, videti odeljak 4.2).

Značajno veći procenat pacijenata održao je kliničku remisiju i odgovor u grupama lečenim ustekinumabom u poređenju sa placebo grupom u 44. nedelji (videti tabelu 10).

Tabela 10: 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 primenu ustekinumaba 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 studiji, 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 pacijenata) ušli su u nerandomizovani deo 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 primati 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 pacijentima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje terapije ustekinumaba.

Od 131 pacijenta koji su odgovorili na uvođenje terapije 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 sa terapijom ustekinumabom, primili su je tokom 24 nedelje od uvođenja infuzije. Od tog broja 51 pacijent, 70,6% je postiglo klinički odgovor i 39,2% je postiglo kliničku remisiju 16 nedelja nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, pacijentima koji su bili u studiji tokom 44 nedelje, bilo je omogućeno da nastave sa terapijom tokom produženja studije. Među 567 pacijenata koji su bili uključeni u produžetak studije i koji su bili na terapiji 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 od 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 podispitivanju sa početnom vrednosti 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*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonálnih segmenata na prisustvo/veličinu ulkusa, procenat površine zahvaćene 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 koja je bila na terapiji 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 koji su u prvoj poseti u studiji imali fistule koje se dreniraju (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) pacijenata lečenih ustekinumabom tokom 44 nedelje postiglo je klinički odgovor koji se ogleda u smanjenju broja fistula koje se dreniraju (definisano kao smanjenje broja fistula koje se dreniraju za $\geq 50\%$ u odnosu na početno stanje na početku indukcione studije) 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 oboljenjima creva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procenu zdravlja. U 8. nedelji, pacijenti koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veće i klinički značajno poboljšanje ukupnog IBDQ skora i SF-36 ukupnog skora mentalne komponente i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 ukupnog skora fizičke komponente u UNITI-2, u poređenju sa placebo. Ova poboljšanja bila su uopšteno bolje održana kod pacijenata lečenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. nedelje, u poređenju sa placebo. Poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem se održavao tokom produžetka studije tokom 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 za UNIFI-I i UNIFI-M bazirali su se na centralnu procenu endoskopskih rezultata.

Kliničko ispitivanje UNIFI-I je uključivalo 961-og pacijenta. Primarni ishod 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) od 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 u studiju su prethodno morali budu neuspešno lečeni konvencionalnom terapijom (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 je kod 48% zabeleženo primarno odsustvo odgovora) a njih 17% bilo je neuspešno lečeno najmanje jednom anti-TNF α terapijom i vedolizumabom.

U kliničkom ispitivanju UNIFI-I, značajno veći procenat pacijenata je bio u kliničkoj remisiji u grupi koja je primala ustekinumab u poređenju sa placebo u 8-oj nedelji (Tabela 11). Već u 2-oj nedelji, odnosno na prvoj zakazanoj poseti u okviru kliničkog ispitivanja, kao i pri svakoj narednoj poseti, veći procenat pacijenata lečenih ustekinumabom nije imao rektalno krvarenje ili je postigao normalnu učestalost stolice u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Značajne razlike u lečenju između grupa koje su primale ustekinumab i placebo prema parcijalnom Mayo skoru 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 zbog čega se za intravensku indukcionu dozu preporučuje doziranje prema telesnoj masi.

Tabela 11: 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
Zarastanje 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 zarastanje sluzokože[‡]	8%	21% ^b

[‡] Doza za infuzionu primenu ustekinumaba prema režimu doziranja na osnovu telesne mase navedena u Tabeli 1.

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

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

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

† Zaceľjivanje sluzokože je definisano kao Mayo endoskopski podskor 0 ili 1.

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

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

^a $p < 0,001$

^b Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^c Nominalno značajno ($p < 0,05$)

Kliničko ispitivanje UNIFI-M procenjivalo je 523 pacijenta 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 12).

Tabela 12: Sažetak ključnih ishoda efikasnosti u studiji UNIFI-M (u 44-toj nedelji; 52 nedelje od započinjanja indukciono doze)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja N = 176	90 mg ustekinumaba svakih 12 nedelja N = 172
Klinička remisija*	24%	44% ^a	38% ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Kod pacijenata neuspešno lečenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
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) ^e	50% (11/22) ^e
Zarastanje 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 zarastanje sluzokože [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Nakon odgovora na terapiju primene intravenske doze ustekinumaba.

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

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

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

† Zarastanje 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.

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

[‡] 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 stolice od 0 ili 1 i podskor za rektalno krvarenje jednak 0.

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^d Nominalno značajno ($p < 0,05$)

^e Nije statistički značajno

Korisno dejstvo ustekinumaba na klinički odgovor, zarastanje sluzokože i kliničku remisiju zabeleženo je kod indukcione terapije i 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 tokom indukcione terapije kod pacijenata kod kojih je neuspešna bila bar jedna prethodna terapija antagonistom TNF α i vedolizumabom, ali je broj pacijenata u ovoj podgrupi bio premali da bi se mogli izvući definitivni zaključci o korisnom dejstvu u ovoj grupi tokom održavanja.

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

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

Pacijenti koji nisu postigli klinički odgovor tokom indukcione terapije 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 na svakih 8 nedelja; od ovog broja pacijenata većina (62%) je imala kontinuiran odgovor a 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. Među 400 pacijenata koji su pristupili i bili lečeni ustekinumabom na 12 ili 8 nedelja u produžetku ispitivanja, simptomatska remisija se generalno održala tokom 200 nedelje kod pacijenata kod kojih konvencionalna terapija nije bila uspešna (ali ne biološka terapija) i kod kojih biološka terapija nije bila uspešna, uključujući one koji su prethodno neuspešno lečeni i anti-TNF lekovima kao i sa vedolizumabom. Među pacijentima koji su 4 godine primali terapiju lekom ustekinumab i koji su procenjivani korišćenjem punog Mayo skor-a u 200. nedelji održavanja, njih 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) održalo je zarastanje sluzokože i kliničku remisiju.

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 i 29% pacijenata koji su primali ustekinumab na svakih 8 nedelja, u poređenju sa 18% pacijenata koji su primali placebo.

Histološko i histo-endoskopsko zaceljivanje sluznice

Histološko zarastanje (bilo je definisano kao infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripti, odsustvo destrukcije kripti, i odsustvo erozija, ulceracija i odsustvo granulacionog tkiva) procenjivano 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 indukcione doze, procenat pacijenata koji su postigli histološko zarastanje bio je značajno veći u grupi koja je primila preporučenu dozu leka (36%) u poređenju sa pacijentima koji su primili placebo (22%). Ovo dejstvo se održalo do 44-te nedelje kod značajno većeg broja pacijenata koji su postigli histološko zarastanje 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 zarastanje sluzokože kao kombinovana mera primarnog ishoda koja je bila definisana kao ispitanici koji su dostigli zarastanje sluzokože i histološko zarastanje procenjivano 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 zarastanja 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 većeg broja pacijenata koji su postigli histo-endoskopsko zarastanje 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 oboljenjima creva (IBDQ), upitnikom SF-36 i evropskim upitikom 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 (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* 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 povezanih 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 bili na terapiji ustekinumabom zabeleženo je značajno veće poboljšanje produktivnosti na radu što je procenjeno na osnovu većeg smanjenja sveukupnog rezultata za narušenu radnu sposobnost i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, a prema upitiku WPAI-GH.

Hospitalizacije i hirurške intervencije povezane sa ulceroznim kolitisom

Tokom 8 nedelja kliničkog ispitivanja UNIFI-I, procenat ispitanika hospitalizovanih usled 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 koja je primala ustekinumab (2,0%; 7/348) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (5,7%; 10/175). Tokom 44. nedelje, hirurškim intervencijama povezanim sa ulceroznim kolitisom bio je podvrgnut manji broj ispitanika 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 i smanjenom efikasnošću ustekinumaba, sa izuzetkom kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom gde nije primećena 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 leka 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

Resorpcija

Medijana vremena dostizanja maksimalne koncentracije u serumu ($t_{\max}$) je 8,5 dana nakon jednokratne supkutane primene 90 mg ustekinumaba kod zdravih ispitanika. Medijana vrednosti $t_{\max}$ nakon jedne supkutane primene ustekinumaba, 45 mg ili 90 mg kod pacijenata sa psorijazom komparabilna je sa vrednošću izmerenoj pri primeni leka kod zdravih ispitanika.

Apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon supkutane primene jednokratne doze ustekinumaba procenjena je na 57,2% kod pacijenata sa psorijazom.

Distribucija

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

Biotransformacija

Tačan metabolički put ustekinumaba nije poznat.

Eliminacija

Medijana vrednost 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 vrednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) ustekinumaba iznosila je približno 3 nedelje kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom u opsegu od 15 do 32 dana tokom svih kliničkih ispitivanja terapije psorijaze i psorijatičnog artritisa. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi vrednost prividnog klirensa (CL/F) je 0,465 L/dan, a vrednost prividnog volumena distribucije (V/F) 15,7 L kod pacijenata sa psorijazom. Vrednost CL/F ustekinumaba nije uslovljena polom. Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je trend većeg klirensa ustekinumaba kod pacijenata koji su bili pozitivni na antitela prema ustekinumabu.

Linearnost doze

Sistemska izloženost ustekinumabu ($C_{\max}$ i PIK) povećala se približno proporcionalno dozi nakon jednokratne intravenske primene u opsegu od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg, odnosno nakon jednokratne supkutane primene u opsegu od 24 mg do 240 mg kod pacijenata sa psorijazom.

Pojedinačna doza u odnosu na višestruko doziranje

Profil vremena koncentracije ustekinumaba u serumu je bio očekivan nakon supkutano primenjene pojedinačne ili višestruke doze. Kod pacijenata sa psorijazom, stanje ravnoteže koncentracije ustekinumaba u serumu postignuto je do 28. nedelje nakon inicijalne primene supkutane doze u nultoj i 4. nedelji, praćene ponovljenim dozama svakih 12 nedelja. Srednja vrednost stanja ravnoteže prema koncentraciji su u opsegu od 0,21 mikrograma/mL do 0,26 mikrograma/mL (45 mg) i od 0,47 mikrograma/mL do 0,49 mikrograma/mL (90 mg) kod pacijenata sa psorijazom. Nije zabeležena jasna akumulacija koncentracije ustekinumaba u serumu tokom vremena kada je primenjivan supkutano svakih 12 nedelja.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. nedelji, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primenjena svakih 8 ili 12 nedelja. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. Kod pacijenata sa Kronovom bolesti medijana najmanjih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bila je u rasponu od 1,97 mikrograma/mL do 2,24 mikrograma/mL i od 0,61 mikrograma/mL do 0,76 mikrograma/mL za 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja odnosno svakih 12 nedelja. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom medijana najmanjih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 2,69 mikrograma/mL do 3,09 mikrograma/mL i od 0,92 mikrograma/mL do 1,19 mikrograma/mL za 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja odnosno svakih 12 nedelja. Najmanje vrednosti ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koji su rezultat primene 90

mg ustekinumaba svakih 8 nedelja bile su povezane s većim stopama kliničke remisije u poređenju sa najmanjim vrednostima u stanju dinamičke ravnoteže nakon primene 90 mg ustekinumaba svakih 12 nedelja.

Uticaj telesne mase na farmakokinetiku

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi koristeći podatke od pacijenata sa psorijazom, uočeno je da je telesna masa najznačajniji faktor koji utiče na klirens ustekinumaba. Medijana vrednosti CL/F kod pacijenata > 100 kg je približno veća za 55% u poređenju sa pacijentima ≤ 100 kg. Medijana vrednosti V/F kod pacijenata > 100 kg je približno veća za 37% u poređenju sa pacijentima ≤ 100 kg. Medijana vrednosti koncentracije ustekinumaba u serumu kod pacijenata sa većom telesnom masom (> 100 kg) u grupi u kojoj je primenjena doza od 90 mg se mogla porediti sa pacijentima manje telesne mase (≤ 100 kg) u grupi u kojoj je primenjena jačina od 45 mg. Slični rezultati su dobijeni konfirmatornom populacionom farmakokinetičkom analizom za koju su korišćeni podaci pacijenata sa psorijatičnim artritisom.

Prilagođavanje učestalosti doziranja

Kod pacijenata sa Kronovom bolesti i ulceroznim kolitisom, na osnovu zabeleženih podataka i analiza populacione farmakokinetike, randomizovani ispitanici koji su izgubili odgovor na terapiju imali su manje koncentracije ustekinumaba u serumu u poređenju sa ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Kronove bolesti, korekcija doze sa 90 mg na svakih 12 nedelja do 90 mg na svakih 8 nedelja dovela je do povećanja najmanjih koncentracija ustekinumaba u serumu i pratećeg povećanja efikasnosti. Kod ulceroznog kolitisa, simulacija modela populacione farmakokinetike pokazala je da se očekuje da prilagođavanje doze sa 90 mg na svakih 12 nedelja do 90 mg na svakih 8 nedelja dovodi do trostrukog povećanja najmanjih koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže. Uz to, na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, pozitivan odnos izlaganja i odgovora utvrđen je između najmanjih koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže, kliničke remisije i zarastanja sluzokože.

Posebne grupe pacijenata

Ne postoje farmakokinetički podaci kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega i jetre. Uticaj ovog leka nije ispitivan kod starijih pacijenata.

Farmakokinetika ustekinumaba generalno je uporediva između azijskih i ne-azijskih pacijenata koji boluju od psorijaze i ulceroznog kolitisa.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, na varijabilnost klirensa ustekinumaba uticala je telesna masa, vrednost 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 naspram ne-Azijata). Uticaj navedenih kovarijabli bio je unutar ±20% tipične referentne vrednosti odgovarajućeg farmakokinetičkog parametra, pa nije potrebna korekcija doze za ove kovarijable. Istovremena upotreba imunomodulatora nije imala značajan uticaj na raspoloživost ustekinumaba. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, nisu uočeni efekti duvana i alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Koncentracije ustekinumaba u serumu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 17 godina sa psorijazom, lečenih preporučenom dozom koja se zasniva na telesnoj masi, generalno su bile uporedive sa onima u odrasloj populaciji pacijenata sa psorijazom lečenih dozom za odrasle. Koncentracije ustekinumaba u serumu kod pedijatrijskih pacijenata sa psorijazom uzrasta 12 do 17 godina (CADMUS) lečenih polovinom preporučene doze koja se zasniva na telesnoj masi bile su uopšteno manje nego kod odraslih pacijenata.

Regulacija enzima CYP450

Efekti IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450 procenjavani su u *in vitro* studiji na humanim hepatocitima, u kojoj je pokazano da IL-12 i/ili IL-23, u koncentracijama od 10 ng/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 poseban rizik kod ljudi (npr. toksičnost na organe) na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući i procenu bezbednosne farmakologije. U ispitivanjima razvojne i reproduktivne toksičnosti na makaki majmunima, nisu zabeležena neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka, kao ni defekti na rođenju ni razvojna toksičnost. Nisu zabeležena neželjena dejstva na fertilitet kod ženki, koristeći analogna antitela za IL-12/23 na miševima.

Vrednosti doza u ispitivanjima na životinjama su bile prosečno 45 puta veće od najveće ekvivalentne doze koja je namenjena za lečenje pacijenata sa psorijazom i dovele su do pojave maksimalnih koncentracija u serumu kod majmuna koje su bile do 100 puta veće nego one zabeležene kod ljudi.

Ispitivanja karcinogenosti usled primene 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

L-histidin
L-histidin-monohidrohlorid monohidrat
polisorbat 80
saharoza
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Budući da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Pojedinačni napunjeni injekcioni špricevi se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C najduže 30 dana jednokratno, u originalnoj kutiji radi zaštite od svetlosti. Zabeležiti datum kada je napunjeni injekcioni špric izvađen iz frižidera i datum kada ga treba baciti na predviđenim mestima na kutiji. Datum bacanja ne sme biti nakon isteka originalnog roka upotrebe odštampanog na kutiji. Kada se špric čuva na sobnoj temperaturi (do 30°C), ne treba ga, nakon toga, vraćati u frižider. Napunjeni injekcioni špric baciti ukoliko nije iskorišćen u roku od 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili do isteka originalnog roka upotrebe, koji god od tih datuma dodje prvi.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjeni injekcioni špric čuvati u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ukoliko je potrebno, pojedinačni napunjeni injekcioni špricevi se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C (videti odeljak 6.3).

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Stelara, 45 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje je stakleni špric od borosilikatnog stakla (tip I) zapremine 1 mL, u kome se nalazi 0,5 mL, rastvora za injekciju, sa pričvršćenom iglom od nerđajućeg čelika i zaštitnikom za iglu od suve prirodne gume (derivata lateksa). Špric je opremljen pasivnim sigurnosnim zaštitnikom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni špric i Uputstvo za lek.

Stelara, 90 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje je stakleni špric od borosilikatnog stakla (tip I) zapremine 1 mL, u kome se nalazi 1 mL, rastvora za injekciju, sa pričvršćenom iglom od nerđajućeg čelika i zaštitnikom za iglu od suve prirodne gume (derivata lateksa). Špric je opremljen pasivnim sigurnosnim zaštitnikom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni špric 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 napunjenom injekcionom špricu leka Stelara ne treba mućkati. Potrebno je rastvor vizuelno pregledati kako bi se uočile čestice ili promena boje, pre supkutane primene leka. Rastvor je bistar do blago opalescentan, bezbojan, do svetložute boje i može sadržati nekoliko malih poluprovodnih ili belih čestica proteina. Ova pojava nije neuobičajena za proteinske rastvore. Lek ne treba upotrebiti ukoliko je rastvor promenio boju ili je zamućen, ili ukoliko su prisutne vidljive čestice. Pre primene, potrebno je da lek Stelara dostigne sobnu temperaturu (oko pola sata). Detaljna uputstva o upotrebi su data u Uputstvu za lek.

Lek Stelara ne sadrži konzervanse; zato, lek koji se zadržao u špricu ne treba koristiti. Lek Stelara se isporučuje kao sterilni, jednodozni napunjeni injekcioni špric. Špric, igla i bočica se nikada ne smeju ponovo koristiti.

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 DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Stelara, 45 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 000457049 2023

Stelara, 90 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 000457050 2023

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

Stelara, 45 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:

Datum prve dozvole za lek: 23.09.2013.

Datum poslednje obnove dozvole za lek: 05.07.2024.

Stelara, 90 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:

Datum prve dozvole za lek: 23.09.2013.

Datum poslednje obnove dozvole za lek: 05.07.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul. 2024.