

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Stelara[®], 45 mg/0,5mL, rastvor za injekciju

INN: ustekinumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Stelara, 45 mg/0,5mL, rastvor za injekciju

Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 mL rastvora.

Ustekinumab je kompletno humano IgG1k monoklonsko antitelo za 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

Stelara, 45 mg/0,5mL, rastvor za injekciju

Rastvor za injekciju.

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 lečenje 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 (videti odeljak 5.1.).

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata

Lek Stelara je indikovano za terapiju umerene do teške psorijaze tipa plaka kod dece i adolescenata uzrasta od 6 i više godina koji nisu adekvatno kontrolisani ili kod kojih podnošljivost druge sistemske terapije ili fototerapije nije adekvatna (videti odeljak 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)

Lek Stelara kao monoterapija ili u kombinaciji sa metatreksatom (MTX) je indikovana za lečenje 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) bio neadekvatan (videti odeljak 5.1).

Kronova bolest

Lek Stelara je indikovano u terapiji odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor na terapiju ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo

konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNF α ili su imali medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis

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

4.2. Doziranje i način primene

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

Doziranje

Psorijaza tipa plaka

Preporučeno doziranje leka Stelara je početna doza od 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 kod kojih nije bilo odgovora na terapiju nakon 28 nedelja od početka primene terapije.

Pacijenti sa telesnom masom > 100 kg

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

Psorijatični artritis (PsA)

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

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

Stariji (≥ 65 godina)

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

Oštećenje funkcija bubrega i jetre

Lek Stelara nije ispitivan kod ove grupe pacijenata. S obzirom na to, ne postoje preporuke za doziranje kod ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

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

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata (6 i više godina)

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

Lek Stelara se mora primenjivati 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
≥ 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. Izračunati volumen treba zaokružiti sa preciznošću od 0,01 mL i primeniti koristeći graduisan špric od 1 mL. Staklena bočica od 45 mg dostupna je 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

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

Kronova bolest i ulcerozni kolitis

Terapijski režim podrazumeva primenu prve doze leka Stelara intravenskim putem. Za doziranje kod intravenske primene, videti odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka Stelara 130 mg, koncentrat za rastvor za infuziju.

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

Pacijenti kod kojih nije zabeležen odgovarajući odgovor u toku 8 nedelja nakon prve supkutane doze, mogu u to vreme primiti drugu supkutanu dozu (videti odeljak 5.1).

Pacijenti koji izgube odgovor na terapiju uz režim doziranja na svakih 12 nedelja mogu imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 nedelja (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Pacijentima se naknadno može primenjivati doza na svakih 8 nedelja ili svakih 12 nedelja, u skladu sa kliničkom procenom (videti odeljak 5.1).

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

Primena imunomodulatora i/ili kortikosteroida može se nastaviti tokom terapije lekom Stelara. Kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju lekom Stelara, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardima zdravstvene nege.

Kod Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa, ukoliko se terapija privremeno prekine, nastavak terapije supkutanom primenom uz doziranje na 8 nedelja je bezbedan i efikasan.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom 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 lečenju Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa kod dece mlađe od 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primene leka

Lek Stelara 45mg/0,5mL bočica, namenjena je samo za supkutanu primenu. Ukoliko je moguće, površina kože koja je zahvaćena psorijazom, ne treba da se koristi 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, lekar mora na odgovarajući način da prati pacijenta. Pacijenta ili njihove negovatelje treba obučiti da primene propisanu dozu leka Stelara prema uputstvima datim u Uputstvu za lek. Odgovarajuće instrukcije za primenu leka se nalaze u Uputstvu za lek.

Za dalja uputstva o pripremi i posebnim merama upozorenja pri odlaganju, 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. (npr. 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 zabeležene kod pacijenata koji su primili lek Stelara (videti odeljak 4.8.).

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

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

Pre početka terapije lekom Stelara, pacijenti se moraju ispitati da li boluju od tuberkuloze. Lek Stelara ne sme davati pacijentima sa aktivnom tuberkulozom (videti odeljak 4.3.). Lečenje latentne tuberkulozne infekcije treba započeti pre primene leka Stelara. Primenu antituberkulozne terapije je takođe potrebno razmotriti pre primene leka Stelara kod pacijenata sa istorijom latentne ili aktivne tuberkuloze, 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 davati dok se infekcija ne izleči.

Maligna oboljenja

Imunosupresivi kao što je ustekinumab mogu povećati rizik od nastanka malignih oboljenja. U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom opservacionom ispitivanju kod pacijenata sa psorijazom, kod pojedinih pacijenata koji su primali lek Stelara razvila su se kutana i ne-kutana maligna oboljenja

(videti odeljak 4.8). Rizik od malignih oboljenja može biti veći kod pacijenata sa psorijazom koji su tokom svoje bolesti lečeni drugim biološkim lekovima.

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

Svi pacijenti, naročito oni starosti preko 60 godina, pacijenti koji su na dugoj imunosupresivnoj terapiji 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 ozbiljne 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, treba primeniti 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. Kliničke slika uključuje kašalj, dispneju i intestinalne infiltracije nakon jedne do 3 doze leka. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produženu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida terapije ustekinumabom i takođe, u nekim slučajevima, primene kortikosteroida. Ukoliko se isključi sumnja na infekciju i potvrdi se dijagnoza, prestati sa upotrebom ustekinumaba i primeniti odgovarajuću terapiju (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa psorijazom koji su bili izloženi leku Stelara u postmarketinškom opservacionom ispitivanju zabeleženi su kardiovaskularni događaji, koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult. Faktore rizika za kardiovaskularne bolesti treba redovno procenjivati tokom terapije lekom Stelara.

Vakcinacija

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

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

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

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

Istovremena imunosupresivna terapija

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijazom, bezbednost i efikasnost leka Stelara u kombinaciji sa imunosupresivnim lekovima, uključujući biološke lekove ili fototerapiju, nisu ispitivani. U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijatičnim artritisom, zajednička upotreba ustekinumaba sa metotreksatom nije pokazala uticaj na bezbednost ili efikasnost leka Stelara.

U ispitivanjima Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabeleženo da istovremena primena imunosupresiva ili kortikosteroida utiče na bezbednost ili efikasnost leka Stelara. Potreban je oprez ukoliko se razmatra istovremena primena drugih imunosupresiva i leka Stelara ili prilikom prelaska 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 alergije.

Ozbiljna stanja kože

Kod pacijenata sa psorijazom, ekfolijativni dermatitis je bio prijavljen nakon terapije ustekinumabom (videti odeljak 4.8). Pacijenti sa psorijazom tipa plaka mogu razviti eritrodermičku 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 eritrodermičke psorijaze ili ekfolijativnog dermatitisa. Ako se ovi simptomi jave, treba uspostaviti odgovarajuću terapiju. Lek Stelara treba obustaviti ako se sumnja na reakciju na lek.

Stanja povezana sa lupusom

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

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive vakcine ne treba primenjivati istovremeno sa lekom Stelara.

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

Ispitivanja interakcija kod ljudi nisu sprovedena. U populacionim farmakokinetičkim analizama faze 3 kliničkih ispitivanja, ispitivan je efekat najčešće 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 bio je da najmanje 100 pacijenata (> 5% ispitivane populacije) bude istovremeno lečeno pomenutim lekovima najmanje 90% vremena trajanja ispitivanja. Farmakokinetika ustekinumaba se nije izmenila pri zajedničkoj upotrebi ustekinumaba i MTX, NSAIDs, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih korikosteroida kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom, Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, ili pri prethodnom izlaganju anti-TNF α agensima, kod pacijenata sa psorijaznim artritisom ili Kronovom bolešću ili prethodnom izlaganju biološkim lekovima (tj. anti-TNF α agensima i/ili vedolizumabu) kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom.

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

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijazom, bezbednost i efikasnost primene leka Stelara u kombinaciji sa imunosupresivnim lekovima, uključujući biološke lekove ili fototerapiju, nisu ispitivani. U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijatičnim artritisom, zajednička upotreba ustekinumaba sa metotreksatom nije pokazala uticaj na bezbednost ili efikasnost leka Stelara. U ispitivanjima Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabeleženo da istovremena primena imunosupresiva ili kortikosteroida utiče na bezbednost 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 još najmanje 15 nedelja po prestanku terapije.

Trudnoća

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

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

Primena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod novorođenčadi/odojčadi koja su bila izložena ustekinumabu *in utero*, se ne preporučuje šest meseci nakon rođenja ili dok se nivoi ustekinumaba u serumu novorođenčadi/odojčadi ne mogu detektovati (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ako postoji jasna klinička korist za pojedinačno novorođenče/odojče, može se razmotriti primena žive vakcine u ranijem trenutku, ako se nivoi ustekinumaba u serumu novorođenčeta/odojčeta ne mogu detektovati.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Stelara ne utiče ili zanemarljivo utiče na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U nastavku su navedene bezbednosne informacije koje prikazuju izloženost odraslih ustekinumabu u 14 kliničkih ispitivanja faze 2. i faze 3. u kojima je učestvovalo 6.709 pacijenta (4.135 pacijenata sa psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1.749 pacijenata sa Kronovom bolešću i 825 sa ulceroznim kolitisom). Ovo uključuje izloženost leku Stelara u kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja u trajanju od najmanje 6 meseci ili 1 godine (4.577 i 3.253 pacijenata redom, sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom) i izloženost od najmanje 4 ili 5 godina (1.482, odnosno 838 pacijenata sa psorijazom).

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

Tabela 3: Pregled neželjenih dejstava

Klasa sistema organa	Učestalost: Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	često: infekcija gornjeg dela respiratornog trakta, nazofaringitis, sinuzitis povremeno: celulitis, infekcija zuba, herpes zoster, infekcija donjeg dela respiratornog trakta, virusna infekcija gornjeg dela respiratornog trakta, vulvovaginalna gljivična infekcija
Poremećaji imunskog sistema	povremeno: reakcije preosetljivosti (uključujući osip, urtikariju) retko: ozbiljne reakcije preosetljivosti (uključujući anafilaksu i angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	povremeno: depresija
Poremećaji nervnog sistema	često: vrtoglavica, glavobolja povremeno: facijalna paraliza
Respiratorni torakalni i medijastinalni poremećaji	često: orofaringealni bol povremeno: nazalna kongestija retko: alergijski alveolitis, eozinofilna pneumonija veoma retko: organizujuća pneumonija*
Gastrointestinalni poremećaji	često: dijareja, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: pruritus povremeno: pustularna psorijaza, ekfolijacija kože, akne retko: ekfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis veoma retko: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često: bol u leđima, mialgija, 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, hematoma, induraciju, otok i svrab), astenija

* Videti odeljak 4.4. Sistemske i respiratorne reakcije preosetljivosti

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Infekcije

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, stopa infekcija ili ozbiljnih infekcija bila je slična kod pacijenata koji su primali ustekinumab i kod pacijenata koji su primali placebo. U periodu placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja, stopa infekcija u grupi pacijenata lečenih ustekinumabom bila je 1,36 po pacijent-godina praćenja, u odnosu na 1,34 kod pacijenata koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije su se javljale u stopi od 0,03 po pacijent-godina praćenja kod pacijenata lečenih ustekinumabom (30 teških infekcija od 930 pacijent-godina praćenja) u odnosu na 0,03 kod pacijenata koji su primali placebo (15 teških infekcija od 434 pacijent-godina praćenja) (videti odeljak 4.4.).

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

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

Maligna oboljenja

U placebo-kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom incidenca malignih oboljenja, isključujući nemelanomski karcinom kože, bila je 0, 11 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su primali ustekinumab (1 pacijent na 929 pacijent-godina praćenja) u odnosu na 0, 23 pacijenata koji su primali placebo (1 pacijent na 434 pacijent-godini praćenja). Incidenca nemelanomskog karcinoma kože kod pacijenata koji su primali ustekinumab bila je 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 artritisom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom izloženost je bila 11.561 pacijent-godina praćenja kod 6.709 pacijenta, medijana vremena praćenja je bila 1 godina; 1,1 godine ispitivanja sa psorijaznim bolestima, 0,6 godina u ispitivanjima sa Kronovom bolešću i 1 godina u ispitivanjima sa ulceroznim kolitisom. Maligna oboljenja (isključujući nemelanomske karcinome kože) prijavljena su kod 62 pacijenata u 11.561 pacijent-godina praćenja (incidenca od 0, 54 na 100 pacijent-godina praćenja za pacijente koji su lečeni ustekinumabom). Incidenca javljanja malignih oboljenja koja su prijavljena kod pacijenata koji su lečeni ustekinumabom bila je komparabilna sa očekivanom incidencom javljanja u opštoj populaciji (standardizovan odnos incidence=0, 93 (95% interval pouzdanosti: 0,71, 1,20) prilagođen u odnosu na starost, pol i rasu). Najčešće su se javljala (izuzev

nemelanomskih karcinoma kože) maligna oboljenja prostate, kolorektalna maligna oboljenja, melanom i kancer dojke. Incidenca nemelanomskih karcinoma kože bila je 0,49 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su lečeni ustekinumabom (56 pacijenata tokom 11.545 pacijent-godina praćenja). Odnos pojave karcinoma bazalnih ćelija kože i karcinoma skvamoznih ćelija kože (3:1) bio je komparabilan sa očekivanom učestalošću pojave u opštoj populaciji (videti odeljak 4.4).

Reakcije preosetljivosti

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

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta 6 i više godina sa psorijazom tipa plaka

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

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

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, pojedinačne doze do 6 mg/kg primenjene intravenski bile su bez dozno-zavisne toksičnosti. U slučajevima 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 IgG1k monoklonsko antitelo koje se sa specifičnošću 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-12Rβ1 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-12Rβ1 površinske receptore. Usled ovoga, ustekinumab ne učestvuje u komplement- ili antitelo- posredovanoj citotoksičnosti ćelija sa IL12 i/ili IL23 receptorima. IL-12 i IL-

23 su heterodimerski citokini koji se izlučuju 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 bila je udružena sa imunski 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 kod psorijaze, psorijatičnog artritisa, Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih puteva, koji predstavljaju centralnu patologiju ove bolesti.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću, terapija ustekinumabom dovela je do smanjenja markera inflamacije uključujući C-Reaktivni Protein (CRP) i fekalni kalprotektin tokom indukciono faze, 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 tetanusne vakcine 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 kontrolne grupe pacijenata.

Klinička efikasnost

Psorijaza tipa plaka (odrasli)

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 i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemska terapiju. Takođe, sprovedeno je i jedno randomizovano, slepo, aktivno-kontrolisano kliničko ispitivanje u kojem su poređeni ustekinumab i etanercept kod pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora na ciklosporin, metotreksat 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, njih 53% ili nisu postigli klinički odgovor na prethodnu sistemska terapiju, ili je nisu tolerisali, ili je ta sistemska terapija bila kontraindikovana. Grupa pacijenata u kojoj je primenjen ustekinumab je randomizovana 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 randomizovani da primaju placebo u nultoj i 4. nedelji, su prebačeni (*crossed over*) da primaju ustekinumab (45 ili 90 mg) u 12. i 16. nedelji, a nakon toga primali su ispitivani lek svakih 12 nedelja. Pacijenti koji su prvenstveno randomizovani u grupu koja je primala ustekinumab, a koji su postigli odgovor od PASI 75 (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) a to je poboljšanje od 75% u odnosu na polaznu tačku i u 28. i 40. nedelji lečenja su ponovo randomizovani kako bi primali ustekinumab svakih 12 nedelja ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Pacijenti koji su u 40. nedelji randomizovani 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 studijske primene leka.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 2 (PHOENIX 2) procenjeno je 1 230 pacijenata. Od ukupnog broja, njih 61% ili nisu postigli klinički odgovor na prethodnu sistemsku terapiju, ili je nisu tolerisali, ili je ta sistemski terapija bila kontraindikovana. Grupa pacijenata u kojoj 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 (*crossed over*) da primaju ustekinumab (45 ili 90 mg) u 12. i 16. nedelji. Svi pacijenti su praćeni do 52. nedelje nakon prve studijske primene leka.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 3 (ACCEPT) poređena je efikasnost ustekinumaba u odnosu na etanercept i procenjena je bezbednost ustekinumaba i etanercepta kod 903 pacijenta sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora na drugu sistemsku terapiju, koji nisu podnosili drugu sistemsku 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 (50mg dva puta nedeljno), druga ustekinumab 45mg u nultoj i 4 nedelji, a treća ustekinumab 90mg 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, a srednjom vrednošću zahvaćene površine tela (engl.*Body Surface Area* – BSA) ≥ 20 i srednjom vrednošću indeksa dermatološkog kvaliteta života (engl.*Dermatology Life Quality Index* – DLQI) u opsegu od 10 do 12. Približno 1/3 (PHOENIX 1- Studija psorijaze 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 cilj svih 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)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Studija psorijaze 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 > 100kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Studija psorijaze 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 ≤ 100kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj pacijenata > 100kg	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 = *Physician Global Assessment* (sveobuhvatna procena lekara)

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

	Kliničko ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doza (50mg dva puta u toku jedne nedelje)	Ustekinumab 2 doze (Nedelja 0 i nedelja 4)	
		45mg	90mg
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 ≤ 100kg	251	151	244

PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj pacijenata > 100kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

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

^b $p = 0,012$ za ustekinumab 45mg 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 nedelja), 89% pacijenata koji su ponovo randomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor, u poređenju sa 63% pacijenata ponovo randomizovanih u grupu koja je primala placebo (prekid terapije) ($p < 0,001$). U 18 mesecu (76 nedelja), 84% pacijenata koji su ponovo randomizovani na terapiju održavanja su imali PASI odgovor 75, u poređenju sa 19% pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala placebo (prekid terapije).

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

Kod 85 % pacijenata ponovo randomizovanih u grupu koja je primala placebo, a koji su nakon gubitka $\geq 50\%$ PASI odgovora ponovo započeli osnovno lečenje ustekinumabom, PASI odgovor je bio 75 u toku od 12 nedelja od ponovnog započinjanja terapije.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1, u 2. i 12. nedelji, pokazano je 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 Psorijaze 2 u 4. i 12. nedelji, a koje se održalo i tokom 24. nedelje. U kliničkom ispitivanju Psorijaze 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)

Pokazanao je da ustekinumab 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 artritismom

Bezbedost i efikasnost ustekinumaba je procenjivana kod 927 pacijenata u dva randomizovana dvostuko slepa placebo kontrolisana klinička ispitivanja kod pacijenata sa aktivnim PsA (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih (ukočenih) zglobova) uprkos uzimanju nesteroidnih antinflatornih lekova (NSAIL) ili antireumatskih lekova koji modifikuju bolest (DMARD).

Pacijenti u ovim ispitivanjima su imali dijagnozu PsA najmanje 6 meseci. Uključeni su pacijenti svih subtipova PsA, uključujući poliartrikularni artritis bez dokaza o prisustva reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritismom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalni interfalangealni artritis (12%) i artritis mutilans (0,5%). Više od 70% pacijenata u oba ispitivanja na početku je imalo entezitis, a 40% pacijenata daktilitis. Pacijenti su randomizovani da primaju terapiju lekom ustekinumab 45mg, 90mg 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 metotreksata (≤ 25 mg/nedeljno).

U PsA kliničkom ispitivanju 1 (PSUMMIT I) i PsA kliničkom ispitivanju 2 (PSUMMIT II), 80%, odnosno 86% pacijenata, prethodno je lečeno sa DMARDs. U kliničkom ispitivanju 1 nije bilo dozvoljeno da prethodna terapija pacijenata bude sa anti-tumor nekroza faktor agensima (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 nedostatka efikasnosti ili intolerancije u bilo kom trenutku.

Znaci i simptomi

Terapija ustekinumabom je dovela do značajnog poboljšanja u merilima aktivnosti bolesti u odnosu na placebo u 24 nedelji. Primarni parametar 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

	Klinička studija psorijatičnog artritisa 1			Klinička studija psorijatičnog artritisa 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	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
<i>Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA^d</i>	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 sa ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Broj pacijenata sa > 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 (*Body Surface Area*) zahvaćene kože psorijazom na početku

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

Procenat pacijenata koji je dostigao kriterijum odgovora da modifikuje PsA (PsARC) je takođe bio značajno veći u grupi sa ustekinumabom u odnosu na placebo u 24 nedelji. PsARC odgovori su bili održani tokom 52. i 100. nedelje. Veći procenat pacijenata koji su lečeni ustekinumabom a koji su imali spondilitis sa perifernim artritisom dostigli su 50 i 70 procenata poboljšanja u BASDAI skoru u odnosu na placebo u 24. nedelji.

Odgovori posmatrani u grupi pacijenata koja je primala ustekinumab 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 su ustekinumab su dostigli bolje odgovore u 24. nedelji nego pacijenti koji su primali placebo (ACR 20 odgovor u 24. nedelji za 45 mg je bio 37%, a za 90 mg 34%, u odnosu 15% postignuto sa placebo; p< 0,05) i odgovori su bili održani tokom 52. nedelje.

Za pacijente sa entezitisom i/ili daktilitisom na početku, u kliničkom ispitivanju PsA 1 pokazano je značajno poboljšanje u skoru za entezitis i daktilitis, u grupi koja je dobijala ustekinumab u odnosu na grupu koja je dobijala 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 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 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 na 45 mg (p<0,05) ustekinumaba, odnosno $0,39 \pm 2,40$ u grupi na 90 mg (p< 0,01) ustekinumaba. Ovaj efekat je vođen PsA kliničkim ispitivanjem 1. Smatra se da se efekat pokazao nezavisno od zajedničke upotrebe sa MTX, i bilo je održan tokom 52. nedelje (integrisane analize) i 100. nedelje (PsA kliničko ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvalitet života

Pacijenti lečeni ustekinumabom su pokazali značajno poboljšanje fizičke funkcije na osnovu procene upitnika indeksa invalidnosti (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI)) u 24 nedelji. Proporcija pacijenata koji su dostigli klinički značajno ≥ 0.3 poboljšanje u HAQ-DI skoru u odnosu na početnu vrednost je takođe bio značajno bolji u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI skora od početne vrednosti je bilo održano 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 je održano 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 značajno bolji u grupi sa ustekinumabom u odnosu na placebo. Poboljšanje u FACIT skorovima je bilo održano tokom 52. nedelje.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obaveze podnošenja rezultata ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa kod jedne ili više podgrupa u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata

Ustekinumab je pokazao poboljšanje znakova i simptoma, i kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod pedijatrijskih pacijenata sa psorijazom tipa plaka uzrasta 6 i više godina.

Adolescenti (uzrasta 12-17 godina)

Efikasnost ustekinumaba je ispitivana kod 110 pedijatrijskih pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka uzrasta 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 dobijali placebo prebačeni su da primaju ustekinumab.

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 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, 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 lečeni ustekinumabom pokazali su značajno veće 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. Udeo pacijenata sa PGA skorom čist (0) ili minimalan (1) i procentom postignutog PASI 75 pokazao je odvajanje grupa lečenih ustekinumabom i placeboom prilikom prve vizite nakon početka lečenja u 4. nedelji, postizujući maksimum u 12. nedelji. Poboljšanja u PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su kroz 52 nedelje (Tabela 7).

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

Ispitivanje psorijaze tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata (CADMUS) (uzrasta 12-17 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 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, bila je generalno komparabilna u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti (69,4% odnosno 67,6%) mada je postojao dokaz o odgovoru na dozu za viši 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 dvanaestonedelnog intervala primene. Bezbednosni profil preporučene doze i polovine preporučene doze su bili komparabilni.

Deca (uzrasta 6-11 godina)

Efikasnost 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 koji su učestvovali u ispitivanju imali su PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenost najmanje 10% i bili su kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju. Približno 43% pacijenata je prethodno dobijalo 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 dermatološkog indeksa kvaliteta života deteta (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)) u 12. nedelji. U 12. nedelji ispitanici na terapiji ustekinumabom pokazali su značajno veće poboljšanje psorijaze i kvaliteta života povezanog sa zdravstvenim stanjem (Tabela 8).

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

Tabela 8: Rezime primarnih i sekundarnih parametara praćenja u 12. nedelji i 52. nedelji

Ispitivanje psorijaze kod pedijatrijske populacije (CADMUS Jr.) (Uzrasta 6-11 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 ustekinumaba je procenjivana u tri randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana, multicentrična ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti (Indeks aktivnosti Kronove bolesti od 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 bila je procenat pacijenata sa kliničkim odgovorom (definisano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 poena) u 6. nedelji. Podaci o efikasnosti su prikupljeni i analizirani do 8. nedelje za oba ispitivanja. Istovremene doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% pacijenata nastavilo je sa primanjem barem jednog od tih lekova. U oba ispitivanja, pacijenti su nasumično primali jednu intravensku dozu, bilo preporučene doze određene prema telesnoj masi (od engl. tiered dose) od otprilike 6 mg/kg (videti deo 4.2 Sažetka za lek Stelara 130 mg, koncentrat za rastvor za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placebo u 0. nedelji.

Kod pacijenata u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNF α terapija je bila neuspešna ili je pacijenti nisu podnosili. Otprilike 48% pacijenata imalo je 1 neuspešnu prethodnu anti-TNF α terapiju, a 52% je imalo neuspešne 2 ili 3 prethodne anti-TNF α terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% pacijenata 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 lečenoj ustekinumabom u poređenju sa placebo (Tabela 9). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. nedelji kod pacijenata lečenih ustekinumabom 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 sa dozom 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. nedelja	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odgovor od 70 poena, 6. nedelja	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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

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

* Neuspešno lečenje anti-TNF α terapijom

** Neuspešno lečenje konvencionalnim terapijama

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), procenjivano je kod 388 pacijenata koji su postigli klinički odgovor od 100 poena u 8. nedelji početne terapije sa ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Pacijenti su bili randomizovani u grupe koje su primale 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 deo 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*	90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja	90 mg ustekinumaba svakih 12 nedelja
	N = 131†	N = 128‡	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-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)^c	57% (30/53)
Koji su uključeni iz ispitivanja CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

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

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

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

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalno značajno (p < 0,05)

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

Pacijenti koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. nedelji ispitivanja početne terapije UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacijenta) ušli su u nerandomizovanini 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 ustekinumaba.

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

U IM-UNITI, pacijentima koji su bili u studiji tokom 44 nedelje, ispunili su uslove da nastave sa terapijom u produžetku studije. Među 567 pacijenata koji su bili uključeni u produžetak studije i koji su bili lečeni ustekinumabom, klinička remisija i odgovor su se, generalno, održavali tokom 252 nedelje

u obe grupe pacijenata, u grupi kod koje je prethodna TNF terapija bila neuspešna i u grupi pacijenata koji nisu odreagovali na konvencionalnu terapiju.

U ovom produžetku kliničkog ispitivanja u trajanju od 5 godina, nisu identifikovani novi razlozi za zabrinutost u pogledu bezbednosti primene leka kod pacijenata sa Kronovom bolešću.

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 skor u težine endoskopski utvrđene bolesti za Kronovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* [SESCD]), kompozitni skor 5 ileo-kolonaičnih segmenata na prisustvo/veličinu ulkusa, procenat površine sluzokože prekriven ulkusima, procenat površine sluzokože zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisustvo/tip suženja/striktura. U 8. nedelji, nakon jedne intravenske početne doze, promena u SESC skoru bila je veća u grupi sa ustekinumabom (n = 155, srednja vrednost promene = -2,8) nego u placebo grupi (n = 97, srednja vrednost promena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor kod pacijenata sa fistulom

U podgrupi pacijenata koji su na osnovnoj 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 infalmatornim bolestima creva (od 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 ukupnog skora u studijama UNITI-1 i UNITI-2, kao i SF-36 fizičke komponente ukupnog skora u studiji UNITI-2, u poređenju sa placebo. Ova poboljšanja bila su uopšteno bolje održana kod pacijenata lečenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. nedelje, u poređenju sa placebo. Poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem održavalo se tokom produžetka studije do 252 nedelje.

Ulcerozni kolitis

Bezbednost i efikasnost ustekinumaba procenjena je u dva randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana multicentrična klinička ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo skor 6 do 12; endoskopski podskor ≥ 2). Klinički razvojni program sastojao se od jednog ispitivanja intravenski primenjenog leka u indukcionalnoj terapiji (UNIFI-I) u trajanju do 16 nedelja, posle čega je sledilo randomizovano 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 centralnoj proceni endoskopskih rezultata.

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

Istovremena primena oralnih kortikosteroida, imunomodulatora i aminosalicilata bila je dozvoljena i 90% pacijenata nastavilo je da prima bar jedan od ovih lekova. Uključeni pacijenti su prethodno morali da budu neuspešno lečeni konvencionalnom terapijom (kortikosteroidima ili imunomodulatorima) ili najmanje jednim biološkim lekom (antagonistom TNF α i/ili vedolizumabom). 49% pacijenata bilo je neuspešno lečeno konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom (od kojih 94% ranije nije primalo biološku terapiju). 51% pacijenata bilo je neuspešno lečeno biološkom terapijom ili nije imalo prihvatljivu podnošljivost. Približno 50% pacijenata imalo je 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 placebom u 8. nedelji (Tabela 11). Već u 2. 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. Zapažene su značajne razlike u parcijalnom Mayo skoru i simptomatskoj remisiji između grupa koje su primale ustekinumab i placebo već u 2. nedelji.

Efikasnost, u odnosu na izabrane parametre praćenja, bila je veća u grupi koja je primala dozu određenu prema telesnoj masi (6 mg/kg) u poređenju sa grupom koja je primala dozu 130 mg, te se stoga 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 i antagonistima TNF α i vedolizumabom	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinički odgovor [§]	31%	62% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Kod pacijenata neuspešno lečenih i antagonistima TNF α i vedolizumabom	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Zaceljenje sluznice [†]	14%	27% ^a
Kod pacijenata neuspešno lečenih konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkom terapijom	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Kod pacijenata neuspešno lečenih biološkom terapijom	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinacija simptomatske remisije i zaceljivanje sluznice [‡]	8%	21% ^b

[£] Doze za infuziju ustekinumaba na osnovu telesne mase navedene su u Tabeli 1, odeljak 4.2
Sažetka karakteristika leka Stelara, koncentrat za rastvor za infuziju.

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

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

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^c Nominalno značajno ($p < 0,05$)

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

Značajno veći procenat pacijenata bili su u kliničkoj remisiji u obe grupe koje su primale ustekinumab u poređenju sa grupom koja je primala placebo u 44. nedelji (videti Tabelu 12).

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

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

Održavan klinički odgovor u tokom 44 nedelje [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinička remisija bez kortikosteroida [£]	23%	42% ^a	38% ^b
Dugotrajna remisija [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Simptomatska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinacija simptomatske remisije i zaceljenja sluznice [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Nakon odgovora na intravensku dozu ustekinumaba.

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

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

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^d Nominalno značajno ($p < 0,05$)

^e Nije statistički značajno

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

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

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

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

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 sa anti-TNF lekovima 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, kod 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) se održalo zalečenje sluzokože i klinička remisija.

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

Normalizacija endoskopskih nalaza

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

Histološko i histo-endoskopsko zaceljenje sluznice

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

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

Kvalitet života povezan sa zdravljem

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

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

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

Hospitalizacije i hirurške intervencije povezane sa ulceroznim kolitisom

Tokom 8 nedelja kliničkog ispitivanja UNIFI-I, procenat ispitanika čija je hospitalizacija bila povezana sa ulceroznim kolitisom, bio je značajno manji kod ispitanika koji su bili u grupi koja je primala ustekinumab u preporučenoj dozi (1,6%, 5/322) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (4,4%,

14/319). Pored toga, nijedan ispitanik koji je primio 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) ispitanika.

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

Imunogenost

Antitela na ustekinumab mogu se razviti tokom terapije ustekinumabom i većina njih je neutrališuća. Stvaranje anti-ustekinumab antitela je udruženo sa povećanim klirensom i smanjenom efikasnošću ustekinumaba, sa izuzetkom kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom gde nije primećena smanjena efikasnost. Ne postoji očigledna korelacija između prisustva anti-ustekinumab antitela i reakcija na mestu primene injekcije.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja ustekinumaba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod 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 supkutano primenjenog 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 vrednosti volumena distribucije tokom terminalne faze (V_z), a nakon jednokratne intravenske primene leka pacijentima sa psorijazom, u opsegu je od 57 do 83 mL/kg.

Biotransformacija

Tačan metabolički put ustekinumaba nije poznat.

Eliminacija

Medijana vrednosti sistemskog klirensa (CL) nakon pojedinačne intraveske doze leka kod pacijenata sa psorijazom kretala se u opsegu od 1,99 do 2,34 mL/dan/kg. Medijana vrednosti 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) bila je 0,465 L/dan a vrednost prividnog volumena distribucije (V/F) bila je 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 su 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 naspram višestrukih doza

Profil koncentracija – vreme ustekinumaba u serumu je bio očekivan nakon supkutano primenjene pojedinačne ili multiplih doza. Kod pacijenata sa psorijazom, stanje ravnoteže serumske koncentracije ustekinumaba postignuto je do 28. nedelje nakon inicijalne primene supkutane doze u nultoj i 4. nedelji, praćene ponovnim dozama svaki 12 nedelja. Medijana vrednosti 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 serumske koncentracije ustekinumaba tokom vremena kada je primenjivan supkutano svakih 12 nedelja.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, supkutana doza održavanja započeta u 8. nedelji, od 90 mg ustekinumaba bila je primenjena svakih 8 ili 12 nedelja. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka primene druge doze održavanja. Kod pacijenata sa Kronovom bolešću medijana najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bila je u rasponu od 1,97 mikrograma/mL do 2,24 mikrograma/mL za 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja, odnosno 0,61 mikrograma/mL do 0,76 mikrograma/mL za primenu svakih 12 nedelja. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom medijana najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bila je u rasponu od 2,69 mikrograma/mL do 3,09 mikrograma/mL za 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja, odnosno 0,92 mikrograma/mL do 1,19 mikrograma/mL za primenu na svakih 12 nedelja. Najmanje nivoi ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže uz primenu 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja bili su povezani s većim stopama kliničke remisije u poređenju sa najmanjim nivoima u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg 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 serumske koncentracije ustekinumaba kod pacijenata sa većom telesnom masom (> 100 kg) u grupi kojoj je primenjena doza od 90 mg se mogla porediti sa pacijentima manje telesne mase (≤ 100 kg) u grupi kojoj je primenjena jačina od 45 mg. Slični rezultati su dobijeni konfirmatornom populacionom farmakokinetičkom analizom za koju su korišćeni podaci pacijenata sa psorijatičnim artritismom.

Podešavanje učestalosti doziranja

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, na osnovu zabeleženih podataka i analiza populacione farmakokinetike, randomizovani ispitanici koji su izgubili odgovor na terapiju imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu u poređenju sa ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Kronove bolesti, korekcija doziranja sa 90 mg na svakih 12 nedelja na 90 mg na svakih 8 nedelja dovela je do povećanja najnižih koncentracija ustekinumaba u serumu i pratećeg povećanja efikasnosti. Kod ulceroznog kolitisa, simulacije zasnovane na modelu populacione farmakokinetike pokazale su da se očekuje da podešavanje doziranja sa 90 mg na svakih 12 nedelja na 90 mg na svakih 8 nedelja dovodi do trostrukog povećanja najnižih koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže. Uz to, na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, pozitivan odnos izloženosti leku i odgovora utvrđen je između najnižih koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže i kliničke remisije i zaceljenja sluznice.

Posebne populacije pacijenata

Nisu dostupni farmakokinetički podaci kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Uticaj ovog leka nije ispitivan kod starijih pacijenata u zasebnim studijama.

Kod pacijenta sa psorijazom i ulceroznim kolitisom, farmakokinetika ustekinumaba generalno je uporediva između Azijata i ostalih pacijenata.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, na varijabilnost klirensa ustekinumaba uticala je telesna masa, nivo 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 ostalih). Uticaj navedenih kovarijabli bio je unutar $\pm 20\%$ tipičnih ili referentneih 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, na terapiji preporučenom dozom koja se zasniva na telesnoj masi, generalno su bile uporedive sa onima u odrasloj populaciji pacijenata sa psorijazom na terapiji dozom za odrasle. Koncentracije ustekinumaba u serumu kod pedijatrijskih pacijenata sa psorijazom uzrasta 12-17 godina (CADMUS) na terapiji sa pola 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 procenjivani 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 pokazuju posebnu opasnost za ljude (npr. toksičnost na organe) na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući i bezbednosnu farmakološku procenu. U ispitivanjima razvojne i reproduktivne toksičnosti na makaki majmunima, nisu zabeležena neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka, kao ni defekte na rođenju ni razvojna toksičnost. Nisu zabeležena neželjena dejstva na fertilitet kod ženki, koristeći analogna antitela za IL-12/23 kod miševa.

Vrednosti doza u ispitivanjima na životinjama bile su 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 kancerogenosti ustekinumaba nisu sprovedena, usled nedostatka odgovarajućeg modela za antitela bez ukrštene reaktivnosti za IL-12/23 p40 glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

2 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek Stelara 45 mg rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip I) 2 mL, za jednokratnu primenu, zatvorena obloženim čepom od butil gume, preko kojeg se nalazi aluminijumski prsten i plastični (*flip-off*) poklopac. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

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

Rastvor u bočici leka Stelara ne treba mućkati. Potrebno je rastvor vizuelno pregledati kako bi se uočile čestice ili promena boje, pre subkutane primene leka. Rastvor je bistar do blago opalescentan, bezbojan, do svetložute boje i može sadržati malo poluprovodnih ili belih čestica proteina. Ova pojava nije neuobičajena za proteinske rastvore. Lek ne treba primeniti 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). Lek Stelara ne sadrži konzervanse; zato, lek koji se zadržao u bočici ili špricu ne treba koristiti. Detaljna uputstva o upotrebi su data u Uputstvu za lek.

Lek Stelara ne sadrži konzervanse, stoga se svaka neupotrebljena količina leka koja je preostala u bočici ili špricu mora odbaciti. Lek Stelara se isporučuje u obliku sterilne bočice za jednokratnu upotrebu. 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.

Kod primene jednodozne bočice preporučuje se korišćenje šprica volumena 1 mL i igle veličine 27 G / 13 mm.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01227-19-001

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

21.07.2009.

17.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2025.