

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

STELARA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA z myši myelomové buněčné linie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba

Přípravek STELARA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF - α), případně jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

Ulcerózní kolitida

Přípravek STELARA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých buď odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu nebyla dostatečná nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali, případně je u nich tento způsob léčby kontraindikován (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek STELARA koncentrát pro infuzní roztok je určen k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy. Přípravek STELARA koncentrát pro infuzní roztok se smí používat pouze k intravenózní indukční dávce.

Dávkování

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

Léčbu přípravkem STELARA je nutno zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok musí být složen z počtu injekčních lahviček přípravku STELARA 130 mg dle popisu v tabulce 1 (ohledně přípravy viz bod 6.6).

Tabulka 1 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku STELARA

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	Doporučená dávka ^a	Počet 130 mg injekčních lahviček přípravku STELARA
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Přibližně 6 mg/kg

První subkutánní dávka se podává 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo souhrnu údajů o přípravku předplněného pera.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Pro starší pacienty není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Zhoršená funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl přípravek STELARA studován, a proto nemůže být dáno žádné dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku STELARA při léčbě Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek STELARA 130 mg je určen pouze k intravenóznímu podání. Přípravek se musí podávat po dobu nejméně 1 hodiny.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významná aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Ustekinumab může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. V klinických studiích a v peregistrační observační studii u pacientů s psoriázou byly u pacientů léčených přípravkem STELARA pozorovány závažné bakteriální, plísňové a virové infekce (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové

meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané herpes simplex 2) a parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

Pokud se uvažuje o podávání přípravku STELARA pacientům s chronickou infekcí nebo pacientům, kteří mají v anamnéze rekurentní infekce, je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby přípravkem STELARA musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. STELARA nesmí být podána pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku STELARA. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem STELARA nutné také uvažovat o antituberkulózní léčbě. Pacienti používající přípravek STELARA musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky a projevy aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou příznaky a projevy připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek STELARA nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

Imunosupresiva jako ustekinumab mají potenciál zvyšovat riziko malignit. U některých pacientů, kteří dostávali přípravek STELARA v klinických studiích a v peregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a nekožní malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčeni jinými biologickými přípravky.

Nebyla provedena žádná hodnocení, do kterých by byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání přípravku STELARA malignita objevila. Proto, pokud se uvažuje o použití přípravku STELARA, musí být těmto pacientům věnována zvýšená opatrnost.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, mají být monitorováni pro výskyt kožního nádoru (viz bod 4.8).

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Systémové reakce

Po uvedení na trh byly hlášeny závažné reakce hypersenzitivity, v některých případech několik dní po léčbě. Vyskytly se anafylaktické reakce a angioedém. Jestliže se objeví anafylaktická nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a aplikace přípravku STELARA okamžitě přerušena (viz bod 4.8).

Reakce související s infuzí

V klinických hodnoceních byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8). V peregistračním období byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi. Pokud se zjistí závažná nebo život ohrožující reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a ustekinumab se musí vysadit.

Respirační reakce

Během peregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a

prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit odpovídající léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v peregistrační observační studii přípravku STELARA byly pozorovány kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a cerebrovaskulární příhody. Během léčby přípravkem STELARA je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem STELARA. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyla provedena zvláštní hodnocení. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván přípravek STELARA. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami by měla být léčba přípravkem STELARA vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a neměla by být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, by se měli s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

Pacienti používající přípravek STELARA mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

Dlouhodobá léčba přípravkem STELARA nepotlačuje humorální imunitní reakce na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost přípravku STELARA v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku STELARA nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

Přípravek STELARA nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstoupili alergenovou imunoterapii. Není známo, zda může STELARA ovlivnit alergenovou imunoterapii.

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou by si měli lékaři pozorně všimnout příznaků erytrodermické psoriázy

nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem STELARA by měla být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně kožního lupusu erythematodu a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly v klinických studiích ve schválených indikacích v účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku 65 let a starších pozorovány velké rozdíly, nicméně počet pacientů ve věku 65 let a starších nebyl dostačující k určení, zda reagují odlišně ve srovnání s mladšími pacienty. Vzhledem k tomu, že u starší populace všeobecně existuje vyšší riziko infekce, je při léčbě starších osob nutná zvýšená opatrnost.

Obsah sodíku

Přípravek Stelara obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku, to znamená, že je v podstatě “bez sodíku”. Nicméně přípravek STELARA je ředěn chloridem sodným 9 mg/ml (0,9 %) na roztok pro infuzi. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů, kteří jsou na kontrolované dietě s nízkým obsahem sodíku (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem STELARA.

U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí. V populační farmakokinetické analýze hodnocení fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. U pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou nebo předchozí expozicí anti-TNF- α látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům (např. léčiva proti TNF α a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla farmakokinetika ustekinumabu současným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů ovlivněna.

Výsledky studie *in vitro* nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost přípravku STELARA v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologických nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA. Ve studiích Crohnovy

choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA neprokázal (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku by během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby měly používat efektivní metodu antikoncepce.

Těhotenství

Prospektivně shromážděná data získaná ze středně velkého počtu těhotenství po expozici přípravku STELARA se známými výsledky, zahrnující více než 450 těhotenství exponovaných během prvního trimestru, nenaznačují zvýšené riziko závažných vrozených malformací u novorozenců.

Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Dostupné klinické zkušenosti jsou však omezené. Z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání přípravku STELARA v těhotenství.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno.

U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

Kojení

Omezené údaje z publikované literatury naznačují, že ustekinumab se ve velmi malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda je ustekinumab po požití absorbován do organismu. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků u kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby přípravkem STELARA a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu přípravkem STELARA, uděláno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Účinky ustekinumabu na fertilitu u lidí nebyly hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

STELARA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 5 %) v kontrolovaných obdobích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých v klinických studiích s ustekinumabem byly nasofaryngitida a bolest hlavy. Většina z nich byla považována za mírné a nevyžadovala nutnost přerušení léčby v klinické studii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl zaznamenán u

přípravku STELARA, byly závažné reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 hodnoceních fáze 2 a fáze 3 u 6 709 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 825 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici přípravku STELARA v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií po dobu nejméně 6 měsíců nebo 1 roku (4 577 a 3 253 pacientů, v uvedeném pořadí s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou) a expozicí nejméně 4 nebo 5 let (1 482 a 838 pacientů s psoriázou, v uvedeném pořadí).

V tabulce 2 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: celulitida, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, indurace, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byly poměry infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, co dostávali placebo, podobné. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byla ve sledovaném období četnost infekce 1,36/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/ pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 11 581 pacientoroků působení u 6 709 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 roku; 1,1 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 1,0 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Četnost infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,91/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/ pacientorok ve sledovaném období (199 závažných infekcí na 11 581 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, celulitidu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

V klinických studiích nedošlo u pacientů s latentní tuberkulózou, kteří byli souběžně léčeni izoniazidem, k rozvoji tuberkulózy.

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient za 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient za 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 placebem léčených pacientů (2 pacienti za 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 11 561 pacientoroků působení u 6 709 pacientů byl medián sledovaného období 1,0 roku; 1,1 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 1,0 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, hlášené u 62 pacientů ze sledovaného období 11 561 pacientoroků (incidence 0,54 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná incidence = 0,93 [95 % interval spolehlivosti: 0,71; 1,20], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji

pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, kolorektální karcinom, melanom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,49 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (56 pacientů na 11 545 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce a reakce související s infuzí

V intravenózních indukčních studiích s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou nebyly po jedné intravenózní dávce hlášeny žádné anafylaktické příhody ani jiné závažné reakce související s infuzí. V těchto studiích hlásilo nežádoucí příhody, které se vyskytly během infuze nebo do jedné hodiny po infuzi, 2,2 % ze 785 pacientů léčených placebem a 1,9 % ze 790 pacientů léčených doporučenou dávkou ustekinumabu. V poregistračním období byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s plakovou psoriázou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou. První studie byla provedena u 110 pacientů ve věku od 12 do 17 let léčených po dobu až 60 týdnů a druhá studie byla provedena u 44 pacientů ve věku 6 až 11 let léčených po dobu až 56 týdnů. Obecně platí, že nežádoucí účinky hlášené v těchto dvou studiích s údaji o bezpečnosti získávanými po dobu až 1 roku byly podobné těm, které byly pozorovány u dospělých s plakovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Jednotlivé dávky až do 6 mg/kg podávané intravenózně v klinických studiích nebyly omezeny toxicitou. V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat jakékoli příznaky nebo projevy nežádoucích účinků a okamžitě zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC05.

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12R β 1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a

IL-23, které jsou již navázány na IL-12R β 1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buněk a diferenciaci a aktivaci CD4⁺ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotyp IL-23 indukuje T helper 17 (Th17) cestou. Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

Vazbou sdílené p40 podjednotky IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy přes přerušování drah cytokinů Th1 a Th17, které jsou hlavní pro patologii těchto onemocnění.

U pacientů s Crohnovou chorobou vedla během indukční fáze léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu, a tato snížení se během udržovací fáze zachovala. CRP byl hodnocen v průběhu prodloužení studie a obecně se snížení pozorovaná během udržovací fáze udržela do 252. týdne.

U pacientů s ulcerózní kolitidou vedla léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně CRP a fekálního kalprotektinu během indukční fáze, které se udrželo během udržovací fáze a prodloužení studie do 200. týdne.

Imunizace

Během dlouhodobé rozšířené studie psoriázy 2 (PHOENIX 2) dospělí pacienti, kteří byli léčeni minimálně 3,5 roku přípravkem STELARA, měli podobné reakce protilátek na pneumokokové polysacharidy a tetanové vakcíny jako kontrolní skupina pacientů s nesyrovou léčbou psoriázy. Procenta dospělých pacientů, u kterých se rozvinuly ochranné hladiny pneumokokových a tetanových protilátek, a protilátkové titry byly podobné u pacientů léčených přípravkem STELARA i u kontrolních pacientů.

Klinická účinnost

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně až silně aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývojový program sestával ze dvou 8 týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a UNITI-2), následovaných 44 týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientů. Primárním kritériem hodnocení u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jedním intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF- α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF- α terapie.

V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % anti-TNF- α terapii netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž nebyli dosud léčeni anti-TNF- α (68,6 %) nebo dříve anti-TNF- α terapii dostali, ale ta u nich nesehala (31,4 %).

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 3). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 3: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI 2

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

70 bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů

* Selhání na anti-TNF- α

** Selhání na konvenční terapii

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržovací studie (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientů, kteří ve studiích UNITI-1 a UNITI-2 v 8. týdnu po indukci ustekinumabem dosáhli 100 bodové klinické odpovědi. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené subkutánním udržovacím režimem buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebo po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo souhrnu údajů o přípravku pro předplněné pero).

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ustekinumabem (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávkou)

	Placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129 [†]
Klinická remise	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpověď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kteří vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kteří dosud nebyli léčeni anti-TNF- α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kteří vstoupili ze studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem.

[†] Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100 bodové klinické odpovědi na ustekinumab

[‡] Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF- α

[§] Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF- α refrakterní/intolerantní

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominálně významný (p < 0,05)

Ve studii IM-UNITI 29 ze 129 pacientů si při léčbě každých 12 týdnů odpověď na ustekinumab neudrželo a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu každých 8 týdnů. Ztráta odpovědi byla definována jako CDAI skóre \geq 220 bodů a zvýšení o \geq 100 bodů od CDAI skóre na začátku. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování klinické remise dosáhlo ve 41,4 % případů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostávali v tu dobu 90 mg subkutánní injekce ustekinumabu. O osm týdnů později dosáhlo 50,5 % pacientů klinické odpovědi a nadále dostávalo každých 8 týdnů udržovací dávku; z těchto pacientů, kteří pokračovali na udržovací dávce, si ve 44. týdnu většina odpověď udržela (68,1 %) a dosáhla remise (50,2 %), a to v podílech, které byly podobné podílům u pacientů, kteří na indukci ustekinumabem na začátku odpověděli.

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávalo každých 8 týdnů 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů 16 týdnů po obdržení první subkutánní dávky ustekinumabu 70,6 % dosáhlo klinické odpovědi a 39,2 % procent dosáhlo klinické remise.

Pacienti, kteří v IM-UNITI studii dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne pro obě skupiny pacientů, těch kteří selhali na TNF-terapiích a těch kteří selhali na konvenčních terapiích.

U pacientů s Crohnovou chorobou nebyla v tomto prodloužení studie s léčbou trvající až 5 let identifikována žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopie

U 252 pacientů s vhodnou výchozí endoskopickou aktivitou nemoci byl v podstudii hodnocen endoskopický vzhled sliznice. Primárním kritériem hodnocení byla změna výchozího skóre Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), což je složené skóre sledující 5 ileo-kolonických segmentů na přítomnost/velikost vředů, podíl slizničního povrchu potaženého vředy, podíl slizničního povrchu postiženého jakoukoli jinou lézí a přítomnost/typ zúžení/striktur. V 8. týdnu, po jediné intravenózní indukční dávce, byla změna skóre SES-CD větší ve skupině léčené ustekinumabem (n = 155, střední hodnota změny = -2,8), než ve skupině léčené placebem (n = 97, střední hodnota změny = -0,7, p = 0,012).

Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími píštělemi při vstupu do studie (8,8 %; n = 26), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů reakce píštěle (definováno jako ≥ 50 % snížení výchozích hodnot počtu odtékajících píštělí z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5 %) pacienty exponovanými placebu.

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) a SF-36. V 8. týdnu vykázali v porovnání s placebem pacienti léčení ustekinumabem statisticky významně vyšší a klinicky významné zlepšení celkového skóre IBDQ a dotazníku SF-36 Mental Component Summary Score v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a dotazníku SF-36 Physical Component Summary Score ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem. Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické subskóre ≥ 2). Program klinického vývoje sestával z jedné intravenózní indukční studie (označované jako UNIFI-I) s léčbou trvající až 16 týdnů, následované 44týdenní subkutánní randomizovanou vysazovací udržovací studií (označovanou jako UNIFI-M) představující nejméně 52 týdnů léčby.

Výsledky účinnosti ze studií UNIFI-I a UNIFI-M byly založeny na centrálním hodnocení endoskopií.

Studie UNIFI-I zahrnovala 961 pacientů. Primárním kritériem hodnocení v indukční studii byl podíl subjektů v klinické remisi v 8. týdnu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kde byla v nultém týdnu podána jedna intravenózní dávka buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

Současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů a aminosalicylátů byly povoleny, přičemž 90 % pacientů nadále dostávalo nejméně jednu z těchto medikací. U zařazených pacientů musela selhat konvenční léčba (kortikosteroidy nebo imunomodulátory) nebo nejméně jedno biologické léčivo (antagonista TNF α a/nebo vedolizumab). U 49 % pacientů selhala konvenční léčba, nikoli však biologická léčba (z nich 94 % dosud nebylo léčeno biologickým léčivým přípravkem). U 51 % pacientů selhala biologická léčba nebo nebyla snášena. U přibližně 50 % těchto pacientů selhala nejméně 1 předchozí léčba založená na antagonistech TNF α (48 % z nich byli primární nonrespondéři) a u 17 % selhala nejméně 1 léčba založená na antagonistech TNF α a vedolizumabu.

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 5). Již ve 2. týdnu, při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě, vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem neměl žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

Účinnost byla ohledně zvolených kritérií hodnocení vyšší ve skupině s odstupňovanými dávkami (6 mg/kg) v porovnání se skupinou s dávkou 130 mg, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 5: souhrn klíčových výsledků účinnosti UNIFI-I (8. týden)

	Placebo n = 319	Doporučená dávka ustekinumabu[‡] n = 322
Klinická remise*	5 %	16 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinická odpověď [§]	31 %	62 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Slizniční hojení [†]	14 %	27 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatická remise [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [‡]	8 %	21 % ^b

[‡] Infuzní dávka ustekinumabu pomocí dávkovacího režimu založeného na tělesné hmotnosti specifikovaná v tabulce 1.

* Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1 .

§ Klinická odpověď je definována jako pokles výchozí hodnoty Mayo skóre o $\geq 30\%$ a ≥ 3 body, buď s poklesem výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení ≥ 1 , nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

¥ Antagonista TNF α a/nebo vedolizumab.

† Slizniční hojení je definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 nebo 1.

‡ Symptomatická remise je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0.

‡ Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení je definována jako podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominálně významné ($p < 0,001$)

^c Nominálně významné ($p < 0,05$)

Studie UNIFI-M hodnotila 523 pacientů, kteří ve studii UNIFI-I dosáhli klinické odpovědi po jednom intravenózním podání ustekinumabu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým se po dobu 44 týdnů

podával subkutánní udržovací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebo (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo souhrnu údajů o přípravku pro předplněné pero).

Ve 44. týdnu byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 6).

Tabulka 6: souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

	Placebo* n = 175	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 176	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 172
Klinická remise**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [‡]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Udržení klinické odpovědi do 44. týdne [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
U pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
U pacientů, u kterých selhala biologická léčba [‡]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
U pacientů, u kterých selhalo jak TNF, tak vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Slizniční hojení [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Udržení klinické remise do 44. týdne [‡]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Klinická remise bez kortikosteroidu ^e	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Dlouhotrvající remise ^l	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatická remise [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

-
- * Po odpovědi na i.v. ustekinumab.
 - ** Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1 .
 - § Klinická odpověď je definována jako pokles výchozí hodnoty Mayo skóre o $\geq 30\%$ a ≥ 3 body, buď s poklesem výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení ≥ 1 , nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.
 - ¥ Antagonista TNF α a/nebo vedolizumab.
 - † Slizniční hojení je definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 nebo 1.
 - £ Udržení klinické remise do 44. týdne je definováno jako pacienti v klinické remisi do 44. týdne z pacientů v klinické remisi na začátku udržovací léčby.
 - € Klinická remise bez kortikosteroidů je definována jako pacienti v klinické remisi, kteří ve 44. týdnu nedostávají kortikosteroidy.
 - l Dlouhotrvající remise je definována jako částečná remise dle Mayo při $\geq 80\%$ všech návštěv před 44. týdnem a částečná remise dle Mayo při poslední návštěvě (44. týden).
 - ‡ Symptomatická remise je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0.
 - ‡ Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení je definována jako podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1.
 - a $p < 0,001$
 - b $p < 0,05$
 - c Nominálně významné ($p < 0,001$)
 - d Nominálně významné ($p < 0,05$)
 - e Statisticky nevýznamné

Přínosné účinky ustekinumabu na klinickou odpověď, slizniční hojení a klinickou remisi byly pozorovány v indukční fázi i v udržovací fázi jak u pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli léčba biologická, i u pacientů, u kterých selhala nejméně jedna předchozí léčba antagonistou TNF α , včetně pacientů s primární nepřítomností odpovědi na léčbu antagonistou TNF α . Přínosné účinky byly rovněž pozorovány v indukční fázi u pacientů, u kterých selhala nejméně jedna předchozí léčba antagonistou TNF α a vedolizumabem, počet pacientů v této podskupině byl však příliš nízký k tomu, aby bylo možno učinit definitivní závěry o přínosném účinku u této skupiny během udržovací fáze.

Respondéři na indukci ustekinumabem v 16. týdnu

Pacienti léčení ustekinumabem, u kterých ve studii UNIFI-I v 8. týdnu nebyla přítomna odpověď, dostali v 8. týdnu 90 mg ustekinumabu s.c. (36 % pacientů). Z nich bylo 9 % pacientů, kteří byli na začátku randomizováni do skupiny s doporučenou indukční dávkou a kteří dosáhli klinické remise, a 58 % dosáhlo v 16. týdnu klinické odpovědi.

Pacienti, u kterých ve studii UNIFI-I nebyla v 8. týdnu přítomna klinická odpověď na indukci ustekinumabem, ale u kterých byla odpověď přítomna v 16. týdnu (157 pacientů), vstoupili do nerandomizované části studie UNIFI-M a nadále dostávali udržovací dávku každých 8 týdnů; z těchto pacientů si ve 44. týdnu většina (62 %) odpověď uchovala a 30 % dosáhlo remise.

Prodloužení studie

Ve studii UNIFI byli pacienti, kteří dokončili studii do 44. týdne, způsobili pokračovat v prodloužení studie. Mezi 400 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčení ustekinumabem každých 12 nebo 8 týdnů, se symptomatická remise obecně udržela do 200. týdne u pacientů, u kterých konvenční léčba selhala (ale ne biologická léčba) a u kterých selhala biologická léčba včetně těch, u kterých selhaly obě léčby, anti-TNF a vedolizumab. Mezi pacienty, kteří se 4 roky léčili ustekinumabem a byli hodnoceni v 200. udržovacím týdnu pomocí úplného Mayo skóre, si 74,2 % (69/93) udrželo slizniční hojení a 68,3 % (41/60) klinickou remisi.

V této studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní obavy po dobu až 4 roků léčby u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Endoskopická normalizace

Endoskopická normalizace byla definována jako Mayo endoskopické podskóre 0 a ve studii UNIFI-I byla pozorována již v 8. týdnu. Ve 44. týdnu studie UNIFI-M jí bylo dosaženo u 24 % pacientů léčených ustekinumabem každých 12 týdnů a u 29 % pacientů léčených ustekinumabem každých 8 týdnů v porovnání s 18 % pacientů ve skupině léčené placebem.

Histologické a histoendoskopické slizniční hojení

Histologické hojení (definované jako infiltrace neutrofilů u < 5 % krypt, nepřítomnost destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň) bylo ve studii UNIFI-I hodnoceno v 8. týdnu a ve studii UNIFI-M ve 44. týdnu. V 8. týdnu, po jedné intravenózní indukční dávce, dosáhly histologického hojení významně větší podíly pacientů ve skupině léčené doporučenou dávkou (36 %) v porovnání s pacienty ze skupiny léčené placebem (22 %). Ve 44. týdnu bylo uchování tohoto účinku pozorováno u významně většího počtu pacientů s histologickým hojením ve skupině léčené ustekinumabem každých 12 týdnů (54 %) a každých 8 týdnů (59 %) v porovnání s placebem (33 %).

Kombinované kritérium hodnocení spočívající v histoendoskopickém slizničním hojení definované jako subjekty jak s hojením sliznic, tak s histologickým hojením bylo ve studii UNIFI-I hodnoceno v 8. týdnu a ve studii UNIFI-M ve 44. týdnu. Pacienti léčení ustekinumabem v doporučené dávce vykazovali významná zlepšení histoendoskopického slizničního hojení v 8. týdnu ve skupině léčené ustekinumabem (18 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (9 %). Ve 44. týdnu bylo udržení tohoto účinku pozorováno u významně většího počtu pacientů s histoendoskopickým hojením ve skupině léčené ustekinumabem každých 12 týdnů (39 %) a každých 8 týdnů (46 %) v porovnání s placebem (24 %).

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 a EuroQoL-5D (EQ-5D).

V 8. týdnu studie UNIFI-I vykazovali pacienti léčení ustekinumabem v porovnání s placebem významně vyšší a klinicky významnější zlepšení celkového skóre IBDQ, EQ-5D a EQ-5D VAS, a SF-36 Mental Component Summary Score a SF-36 Physical Component Summary Score. Tato zlepšení byla ve studii UNIFI-M u pacientů léčených ustekinumabem udržena do 44. týdne. Zlepšení kvality života související se zdravím měřené pomocí IBDQ a SF-36 se obecně udrželo během prodloužení až do 200. týdne.

U pacientů, kteří dostávali ustekinumab, došlo oproti pacientům na placebo, k významnému zlepšení pracovní produktivity, což se projevilo jak podstatným zmírněním postižení pracovních schopností a aktivity, tak v hodnocení dotazníku WPAI-GH.

Hospitalizace a chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou (UC)

Do 8. týdne studie UNIFI-I byly podíly subjektů s hospitalizacemi souvisejícími s ulcerózní kolitidou významně menší u subjektů ve skupině s doporučenou dávkou ustekinumabu (1,6 %, 5/322) v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (4,4 %, 14/319), přičemž u subjektů ve skupině s doporučenou indukční dávkou ustekinumabu nepodstoupil chirurgický výkon související s ulcerózní kolitidou žádný subjekt v porovnání s 0,6 % (2/319) subjektů ve skupině léčené placebem.

Do 44. týdne studie UNIFI-M byl u subjektů v kombinované skupině léčené ustekinumabem pozorován významně nižší počet hospitalizací souvisejících s ulcerózní kolitidou (2,0 %, 7/348) v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (5,7 %, 10/175). Do 44. týdne podstoupil chirurgické výkony související s ulcerózní kolitidou v porovnání se subjekty ve skupině léčené placebem (1,7 %, 3/175) ve skupině léčené ustekinumabem numericky nižší počet subjektů (0,6 %, 2/348).

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance ustekinumabu u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou. Nebyla však pozorována žádná snížená účinnost. Nemá žádná viditelná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po doporučené intravenózní indukční dávce byl medián maximálních sérových koncentrací ustekinumabu, zjištěný 1 hodinu po infuzi, 126,1 µg/ml u pacientů s Crohnovou chorobou a 127,0 µg/ml u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Distribuce

Medián hodnoty distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání pacientům s psoriázou byl mezi 57 až 83 ml/kg.

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg.

Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s ulcerózní kolitidou, Crohnovou chorobou, psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou přibližně 3 týdny.

Linearita dávek

U pacientů s psoriázou stoupala systémová expozice ustekinumabu (C_{max} a AUC) přibližně proporcionalně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg

Zvláštní populace

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších nebo pediatrických pacientů nebyly s intravenózním ustekinumabem specifické studie provedeny.

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek na ustekinumab, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariace ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí neadekvátní odpovědí na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze a rasou (asijská *versus* neasijská). Vliv těchto kovariátů byl v rámci ± 20 % typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariátů úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabem významný vliv.

Regulace cytochromů P450

Ve studii *in vitro* byly hodnoceny účinky IL-12 nebo IL-23 na regulaci cytochromů P450 na lidských hepatocytech, což ukázalo, že IL-12a/nebo IL-23 v koncentracích v séru 10 ng/ml nemění aktivitu lidských cytochromů P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity po opakovaném podání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického hodnocení bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (tj. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na opicích cynomolgus nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců ani novorozenecké defekty nebo vývojová toxicita. Při použití analogové protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

Ve studiích na zvířatech byly hladiny dávek přibližně až 45krát vyšší než nejvyšší ekvivalent dávek určených k podání pacientům s psoriázou a výsledné vrcholové koncentrace v séru opic byly 100krát vyšší, než vrcholové koncentrace, které byly pozorované u lidí.

Studie karcinogenity nebyly s ustekinumabem provedeny z důvodu nedostatku vhodných modelů pro protilátku, která zkříženě nereaguje s IL-12/23 p40 u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu (E 385)

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Methionin

Polysorbát 80 (E 433)

Sacharóza

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Přípravek STELARA se smí ředit pouze pomocí 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Přípravek STELARA se nesmí podávat současně stejnou intravenózní kanylou s dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chraňte před mrazem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 15 až 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska se přípravek musí použít ihned, ledaže by způsob ředění vylučoval riziko mikrobiální kontaminace. Pokud se nepoužije ihned, jsou doby a podmínky uchovávání po otevření na odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

26 ml roztoku ve 30ml injekční lahvičce ze skla třídy I uzavřené potahovanou zátkou z butylové pryže. Přípravek STELARA je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S injekční lahvičkou roztoku přípravku STELARA se nesmí třepat. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zbarvení. Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice.

Ředění

Přípravek STELARA koncentrát pro infuzní roztok se musí ředit a připravovat za použití aseptické techniky.

1. Na základě tělesné hmotnosti pacienta vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku STELARA, který bude potřeba (viz bod 4.2, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku STELARA obsahuje 130 mg ustekinumabu. Používejte pouze úplné injekční lahvičky přípravku STELARA.
2. Z 250 ml infuzního vaku odeberte takový objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného, který odpovídá přidávanému objemu přípravku STELARA, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku STELARA odstraňte 26 ml roztoku chloridu sodného, na 2 injekční lahvičky odstraňte 52 ml, na 3 injekční lahvičky odstraňte 78 ml, na 4 injekční lahvičky odstraňte 104 ml).
3. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku STELARA a přidejte je do 250 ml infuzního vaku. Konečný objem infuzního vaku by měl být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud se u něj pozorují viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizí částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do osmi hodin od naředění v infuzním vaku.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
7. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/494/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.