ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб (ustekinumab) в 26 ml (5 mg/ml).

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт, с целево pH 6,0 и приблизителен осмолалитет 288 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Болест на Crohn при възрастни

STELARA е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към антагонист на TNFα.

Болест на Crohn при деца

STELARA е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към конвенционална или към биологична терапия.

Улцерозен колит при възрастни

STELARA е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към биологичен лекарствен продукт.

Улцерозен колит при деца

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към биологичен лекарствен продукт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

STELARA концентрат за инфузионен разтвор е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на болест на Crohn или улцерозен колит. STELARA концентрат за инфузионен разтвор трябва да се използва само за интравенозната индукционна доза.

Дозировка

Болест на Crohn и улцерозен колит
Лечението със STELARA трябва да се започне с единична интравенозна доза, основаваща се на телесното тегло. Инфузионният разтвор трябва да се приготви от няколко флакона STELARA 130 mg, както е указано в Таблица 1 (вж. точка 6.6 за приготвянето).

Таблица 1: Начална интравенозна доза на STELARA

Телесно тегло на пациента към момента на прилагане	**Препоръчителна доза[a]**	**Брой флакони от 130 mg**
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Приблизително 6 mg/kg

Първата подкожна доза трябва да се приложи на седмица 8 след интравенозната доза. За дозировката при последващата схема на подкожно приложение вижте точка 4.2 от КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка.

Старческа възраст
Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане
Не са провеждани проучвания със STELARA при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация

Болест на Crohn и улцерозен колит при деца (2 и повече години)
Пациенти с тегло под 40 kg (дозиране въз основа на телесната повърхност)
Лечението трябва да се започне с единична интравенозна доза (i.v.), основаваща се на телесната повърхност на пациента (body surface area, BSA), вижте Таблица 2. Инфузионният разтвор трябва да се приготви според обема на инфузионния разтвор от съответния брой флакони STELARA 130 mg, както е указано в Таблица 2.

Таблица 2: Начална интравенозна доза на STELARA

Диапазон на BSA (m^2) на пациента към момента на прилагане Телесно тегло < 40 kg	**Препоръчителна доза (mg)**	**Обем на инфузионния разтвор (ml)**	**Брой флакони от 130 mg**
0,40 до <0,62	130 mg	26 ml	1 флакон
0,62 до <0,95	200 mg	40 ml	2 флакона
0,95 до <1,25	260 mg	52 ml	2 флакона
≥1,25	325 mg	65 ml	3 флакона

Пациенти с тегло най-малко 40 kg (дозиране въз основа на телесното тегло)
Лечението със STELARA трябва да се започне с единична интравенозна доза, основаваща се на телесното тегло. Инфузионният разтвор трябва да се приготви от няколко флакона STELARA 130 mg, както е указано в Таблица 3 (вж. точка 6.6 за приготвянето).

Таблица 3: Начална интравенозна доза на STELARA

Телесно тегло на пациента към момента на прилагане	**Препоръчителна доза[a]**	**Брой флакони от 130 mg**
≥ 40 kg до ≤ 55 kg	260 mg	2

> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Приблизително 6 mg/kg

Първата подкожна доза трябва да се приложи на седмица 8 след интравенозната доза. За дозировката при последващата схема на подкожно приложение вижте точка 4.2 от КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на STELARA при педиатрични пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит под 2 години и под 10 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение
STELARA 130 mg е само за интравенозно приложение. Той трябва да се прилага в продължение на най-малко един час.
За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции
Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово обсервационно проучване при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи STELARA (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от Listeria, пневмония, причинена от Legionella, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със STELARA пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. STELARA не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на STELARA. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение със STELARA при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи STELARA, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и STELARA не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания
Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали STELARA в клинични проучвания и в постмаркетингово обсервационно проучване при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на STELARA. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност
Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на STELARA трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

В клиничните изпитвания са наблюдавани реакции, свързани с инфузията (вж. Точка 4.8). По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за сериозни реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции към инфузията. Ако се наблюдава сериозна или животозастрашаваща реакция, трябва да се започне подходяща терапия и приложението на устекинумаб да се преустанови.

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна огранизираща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози. Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подобрение е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови събития
При пациенти с псориазис, с експозиция на STELARA, в постмаркетингово обсервационно проучване са наблюдавани сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението със STELARA.

Ваксинации
Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със STELARA. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи STELARA. Лечението със STELARA трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да

направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за едновременната употреба на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Пациентите, които употребяват STELARA, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със STELARA не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

Едновременна имуносупресивна терапия
При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имуносупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на STELARA. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имуносупресори и STELARA или при преминаването към лечение с други биологични имуносупресори (вж. точка 4.5).

Имунотерапия
STELARA не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали STELARA може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания
При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с псориазис с плаки може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на STELARA трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус
Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации
Старческа възраст
В клиничните изпитвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-големи, които получават STELARA, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Помощни вещества с известно действие

Съдържание на натрий
STELARA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. STELARA обаче се разрежда с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (вж. точка 6.6).

Съдържание на полисорбат 80
Stelara съдържа 10,8 mg полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,40 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно със STELARA.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на MTX, НСПВС, 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит, или от предшестваща експозиция на анти-TNFα средства, при пациенти с псориатичен артрит или болест на Crohn, или от предшестваща експозиция на биологични лекарствени продукти (т.е. анти-TNFα средства и/или ведолизумаб) при пациенти с улцерозен колит.

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имуносупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на STELARA. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност
Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на STELARA с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на STELARA по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене
Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията със STELARA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със STELARA за жената.

Фертилитет
Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

STELARA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Най-честите нежелани лекарствени реакции в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни са назофарингит (възникващи при 6,9% от пациентите, лекувани с устекинумаб, и при 5,4% от пациентите на плацебо) и главоболие (възникващи при 7,0% от пациентите, лекувани с устекинумаб, и при 5,2% от пациентите на плацебо). Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за STELARA, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции
Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориатичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на STELARA в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен

колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или улцерозен колит са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 4 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органни класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести (≥ 1/10), Чести (≥ 1/100 до < 1/10), Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), Много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4: Списък на нежелани реакции

Системо-органни класове	**Честота: Нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синузит Нечести: целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекция на долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замайване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия Редки: алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: организираща пмевмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис, ексфолиация на кожата, акне Редки: ексфолиативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: булозен пемфигоид, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции
В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания
В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,11 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,23 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 434 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,46 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 433 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 година; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизиран коефициент на честота = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност и реакции към инфузията
В проучванията с интравенозна индукция при възрастни с болест на Crohn и улцерозен колит не се съобщават събития на анафилаксия или други сериозни реакции към инфузията след единична интравенозна доза. В тези проучвания 2,2% от 785 пациенти, лекувани с плацебо, и 1,9% от 790 пациенти, лекувани с препоръчителната доза устекинумаб, съобщават нежелани събития, възникнали по време на или в рамките на един час от инфузията. В педиатричното проучване с болест на Crohn е наблюдавана една сериозна и една несериозна реакция към инфузията. В педиатричното проучване при улцерозен колит са наблюдавани една сериозна и две несериозни реакции, свързани с инфузията. По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщават сериозни реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции към инфузията (вж. Точка 4.4). В постмаркетингови условия се съобщават някои случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти с анамнеза за синдром „алфа-гал“, алергия към месо от бозайници или месни продукти или анти-алфа-гал IgE. В повечето от тези случаи реакциите настъпват при първоначалното приложение.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис
Безопасността на устекинумаб е проучена в две проучвания фаза 3 при педиатрични пациенти с умерен до тежък плаков псориазис. Първото проучване е при 110 пациенти на възраст от 12 до 17 години, лекувани в продължение на 60 седмици, а второто проучване е при 44 пациенти на възраст от 6 до 11 години, лекувани в продължение на 56 седмици. Като цяло съобщените нежелани събития в тези две проучвания с данни за безопасност до 1 година са подобни на тези, наблюдавани в предишни проучвания при възрастни с плаков псориазис.

Педиатрични пациенти на 2 и повече години с болест на Crohn
Безопасността на устекинумаб е проучена в едно проучване фаза 1 и едно проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn. 34 пациенти в проучването фаза 1 и 101 пациенти в проучването фаза 3 са проследявани съответно до 240 седмици и 68 седмици. Като цяло профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван в предишни проучвания при възрастни с болестта на Crohn.

Педиатрични пациенти на 2 и повече години с улцерозен колит
Безопасността на устекинумаб е проучена в едно проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит. В това проучване 112 пациенти са проследявани до 68 седмици. Като цяло профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван в предишни проучвания при възрастни с улцерозен колит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

Механизъм на действие
Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешки цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медиираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имунномедиирани заболявания като псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23, устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза. CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмица.

При пациенти с улцерозен колит лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително CRP и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което се поддържа през цялата поддържаща фаза и продължението на проучването до седмица 200.

Имунизации
По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани със STELARA за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани със STELARA и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

Клинична ефикасност

Болест на Crohn
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, с Индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI ≥ 220 и ≤ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от 44-седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скора с ≥ 100 точки) на седмица 6. Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания. Едновременното приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аминосалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза от приблизително 6 mg/kg в зависимост от телесното тегло (вж. Таблица 1, точка 4.2), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNFα терапия. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNFα терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предшестващи анти-TNFα терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% имат непоносимост към анти-TNFα терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF-α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNFα терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 5). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациентите, лекувани с устекинумаб, и те продължват да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е по-висока и се поддържа по-добре в групата с доза в зависимост от телесното тегло, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това при интравенозна индукция се препоръчва дозирането в зависимост от телесното тегло.

Таблица 5: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Плацебо N = 247	**Препоръчителна доза устекинумаб N = 249**	**Плацебо N = 209**	**Препоръчителна доза устекинумаб N = 209**
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[а]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[а]
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[б]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[а]
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[а]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[а]
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[б]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[а]
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[б]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[а]

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки

* Неуспех на анти-TNFα терапия

** Неуспех на конвенционалната терапия

[а] $p < 0,001$

[б] $p < 0,01$

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2. Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2 от

КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмици от започване с индукционната доза)

	Плацебо* **N = 131†**	**90 mg устекинумаб през 8 седмици** **N = 128†**	**90 mg устекинумаб през 12 седмици** **N = 129†**
Клинична ремисия	36%	53%[а]	49%[б]
Клиничен отговор	44%	59%[б]	58%[б]
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47%[а]	43%[в]
Клинична ремисия при пациенти:			
в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78)[а]	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[в]	57% (41/72)
които не са лекувани досега с анти-TNFα терапия	49% (25/51)	65% (34/52)[в]	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия.

† Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия

‡ Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNFα терапия

§ Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNFα терапия

[а] $p < 0,01$

[б] $p < 0,05$

[в] номинално значима ($p < 0,05$)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор ≥ 220 точки и ≥ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор. При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат

клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапиите, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения за безопасност при удължаване на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия
Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), съставен скор от 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии, и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в SES-CD скора е по-голяма в групата на устекинумаб (n = 155, средна промяна = -2,8) отколкото в групата на плацебо (n = 97, средна промяна = -0,7, p = 0,012).

Повлияване на фистулите
В една подгрупа пациенти с дренiращи фистули на изходно ниво (8,8%; n = 26), фистулите на 12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици (определено като ≥ 50% намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на дренiращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето
Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-голямо и клинично значимо подобрение на общия IBDQ скор и на SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 и UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2 в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобрението на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 252.

Улцерозен колит
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (скор по Mayo 6 до 12; ендоскопски подскор ≥ 2). Програмата за клинично разработване се състои от едно проучване с интравенозна индукция (наречено UNIFI-I) с лечение до 16 седмици, последвано от 44-седмично проучване с поддържащо лечение с подкожно приложение, с рандомизирано спиране на лечението (наречено UNIFI-M), което представлява най-малко 52 седмици на терапия.

Представените резултати за ефикасност от UNIFI-I и UNIFI-M се основават на централен преглед на ендоскопиите.

UNIFI-I включва 961 пациенти. Първичната крайна точка в проучването с индукция е процентът на участниците в клинична ремисия на седмица 8. Пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната диференцирана доза 6 mg/kg (вж. Таблица 1, точка 4.2), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Разрешено е едновременно приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори и аминосалицилати, като 90% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. Включените пациенти трябва да са преминали неуспешна конвенционална терапия (кортикостероиди или имуномодулатори) или лечение с най-малко едно биологично лекарствено средство (антагонист на TNFα и/или ведолизумаб). При 49% от пациентите конвенционалната терапия е неуспешна, но не и лечението с биологично лекарствено средство (от които 94% не са лекувани досега с биологични лекарствени продукти). 51% от пациентите са лекувани неуспешно или имат непоносимост към биологично лекарствено средство. Приблизително 50% от пациентите са лекувани неуспешно с най-малко 1 предшестваща анти-TNFα терапия (от които 48% първично не са се повлияли), а 17% са имали най-малко 1 терапия с анти-TNFα средство и ведолизумаб.

В UNIFI-I значимо по-голям процент от пациентите са в клинична ремисия в групата, лекувана с устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 8 (Таблица 7). Още на седмица 2, най-ранната планирана визита в проучването, и при всяка визита след това по-голям процент пациенти с устекинумаб нямат ректално кървене или постигат нормална честота на дефекация в сравнение с пациентите на плацебо. Наблюдавани са значими разлики между устекинумаб и плацебо в частичния скор по Mayo и симптоматичната ремисия още на седмица 2.

Ефикасността е по-висока в групата с диференцираната доза (6 mg/kg) в сравнение с групата с доза 130 mg по отношение на избрани крайни точки и поради това диференцираното дозиране се препоръчва като доза за интравенозната индукция.

Таблица 7: Резюме на основните резултати за ефикасност в UNIFI-I (седмица 8)

	Плацебо N = 319	**Препоръчителна доза устекинумаб£ N = 322**
Клинична ремисия*	5%	16%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	9% (15/158)	19% (29/156)[в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия¥	1% (2/161)	13% (21/166)[б]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	0% (0/47)	10% (6/58)[в]
Клиничен отговор§	31%	62%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	35% (56/158)	67% (104/156)[б]
При пациенти с неуспешна биологична терапия¥	27% (44/161)	57% (95/166)[б]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	28% (13/47)	52% (30/58)[в]
Лигавично оздравяване†	14%	27%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	21% (33/158)	33% (52/156)[в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия	7% (11/161)	21% (35/166)[б]
Симптоматична ремисия‡	23%	45%[б]
Комбинирано симптоматична ремисия и лигавично оздравяване⸸	8%	21%[б]

£ Доза за инфузия на устекинумаб при използване на схема на прилагане въз основа на телесното тегло, указана в *Таблица 1*.

* Клиничната ремисия се определя като скор по Mayo ≤ 2 пункта, без индивидуален подскор > 1.

§ Клиничният отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥ 30% и ≥ 3 пункта, с намаляване спрямо изходното ниво на подскора за ректално кървене ≥ 1 или подскор за ректално кървене 0 или 1.

¥ Антагонист на TNFα и/или ведолизумаб.

† Лигавичното оздравяване се определя като ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1.

‡ Симптоматичната ремисия се определя като подскор по Mayo за честота на дефекацията 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0.

ǂ Комбинацията от симптоматична ремисия и лигавично оздравяване се определя като подскор за честота на дефекацията 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1.

а $p < 0,001$

б Номинално значимо ($p < 0,001$)

в Номинално значимо ($p < 0,05$)

В UNIFI-M са оценени 523 пациенти, постигнали клиничен отговор с еднократно i.v. приложение на устекинумаб в UNIFI-I. Пациентите са рандомизирани за получаване на поддържаща схема с 90 mg устекинумаб подкожно на всеки 8 седмици, 90 mg устекинумаб на всеки 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вижте точка 4.2 на КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка).

Значимо по-голям процент пациенти са в клинична ремисия в двете групи, лекувани с устекинумаб, в сравнение с групата с плацебо на седмица 44 (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Резюме на основните измерители за ефикасност в UNIFI-M (седмица 44; 52 седмици от започване на индукционната доза)

	Плацебо* **N** = 175	**90 mg устекинумаб през 8 седмици** **N** = 176	**90 mg устекинумаб през 12 седмици** **N** = 172
Клинична ремисия**	24%	44% [а]	38% [б]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	31% (27/87)	48% (41/85) [г]	49% (50/102) [г]
При пациенти с неуспешна биологична терапия¥	17% (15/88)	40% (36/91) [в]	23% (16/70) [г]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	15% (4/27)	33% (7/21) [д]	23% (5/22) [д]
Поддържане на клиничен отговор до седмица 44§	45%	71% [а]	68% [а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	51% (44/87)	78% (66/85) [в]	77% (78/102) [в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия¥	39% (34/88)	65% (59/91) [в]	56% (39/70) [г]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	41% (11/27)	67% (14/21) [д]	50% (11/22) [д]
Лигавично оздравяване†	29%	51% [а]	44% [б]
Поддържане на клинична ремисия до седмица 44£	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) [в]
Клинична ремисия без кортикостероид€	23%	42% [а]	38% [б]
Продължителна ремисияǂ	35%	57% [в]	48% [г]
Симптоматична ремисия‡	45%	68% [в]	62% [г]

Комбинирано симптоматична ремисия и лигавично оздравяване[ɻ]	28%	48%[в]	41%[г]

* След повлияване от i.v. устекинумаб.

** Клиничната ремисия се определя като скор по Mayo ≤ 2 пункта, без индивидуален подскор > 1.

§ Клиничният отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥ 30% и ≥ 3 пункта, с намаляване спрямо изходното ниво на подскора за ректално кървене ≥ 1 или подскор за ректално кървене 0 или 1.

¥ Антагонист на TNFα и/или ведолизумаб.

† Лигавичното оздравяване се определя като ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1.

£ Поддържането на клинична ремисия до седмица 44 е определено като пациенти в клинична ремисия до седмица 44 сред пациентите в клинична ремисия на изходното ниво на поддържащата фаза.

€ Клиничната ремисия без кортикостероид се определя като пациенти в клинична ремисия, които не получават кортикостероиди на седмица 44.

‖ Продължителната ремисия се определя като частична ремисия по Mayo при ≥ 80% при всички визити преди седмица 44 и частична ремисия по Mayo при последната визита (седмица 44).

‡ Симптоматичната ремисия се определя като подскор по Mayo за честота на дефекацията 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0.

ɻ Комбинацията от симптоматична ремисия и лигавично оздравяване се определя като подскор за честота на дефекацията 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1.

[а] $p < 0,001$

[б] $p < 0,05$

[в] Номинално значимо ($p < 0,001$)

[г] Номинално значимо ($p < 0,05$)

[д] Без статистическа значимост

Благоприятният ефект на устекинумаб върху клиничния отговор, лигавичното оздравяване и клиничната ремисия е наблюдаван при индукция и поддържащо лечение както при пациентите с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия, така и при пациентите с най-малко една предшестваща неуспешна терапия с антагонист на TNFα, включително при пациенти, които първично не са се повлияли от терапия с антагонист на TNFα. Благоприятен ефект е наблюдаван също и при индукция при пациенти с най-малко една неуспешна предшестваща терапия с антагонист на TNFα и ведолизумаб, но броят на пациентите в тази подгрупа е твърде малък, за да се направят категорични заключения относно благоприятния ефект по време на поддържащата терапия в тази група.

Пациенти, повлияващи се от индукция с устекинумаб на седмица 16
На пациентите, лекувани с устекинумаб, които не са получили отговор на седмица 8 в UNIFI-I, е приложен 90 mg устекинумаб s.c. на седмица 8 (36% от пациентите). От тях 9% от пациентите, които първоначално са рандомизирани за получаване на препоръчителната индукционна доза, постигат клинична ремисия, а 58% постигат клиничен отговор на седмица 16.

Пациентите без клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 в проучването UNFI-I, но с отговор на седмица 16 (157 пациенти), са включени в нерандомизираната част на UNIFI-M и са продължили да получават поддържаща доза на всеки 8 седмици; повечето от тези пациенти (62%) поддържат отговора, а 30% постигат ремисия на седмица 44.

Продължение на проучването
В UNIFI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. Сред 400-те пациенти, които са включени на и лекувани с устекинумаб на всеки 12 или 8 седмици в продължението на проучването, симптоматичната ремисия обикновено се запазва до 200-та седмица при пациенти, с неуспешна конвенционална (но не и биологична терапия) и тези с неуспешна биологична терапия, включително тези с неуспех както с анти-TNF, така и с ведолизумаб. Сред пациентите, които са получили 4-годишно лечение с устекинумаб и са оценени с помощта на пълния скор по Mayo за поддържане на седмица 200, съответно 74,2% (69/93) и 68,3% (41/60) поддържат заздравяването на лигавицата и клиничната ремисия.

Анализът за безопасност, включващ 457 пациенти (1289,9-пациентогодини), проследени до 220 седмици, показа, че профилът на безопасност между 44 и 220 седмица, е сравним с този, наблюдаван до 44-та седмица.

Не са установени нови съображения за безопасност при това продължение на проучването при пациенти с улцерозен колит, лекувани до 4 години.

Ендоскопско нормализиране
Ендоскопското нормализиране е определено като ендоскопски подскор по Mayo 0 и е наблюдавано още на седмица 8 в UNIFI-I. На седмица 44 от UNIFI-M то се постига при 24% и 29% от пациентите, лекувани с устекинумаб съответно на всеки 12 или 8 седмици, в сравнение с 18% от пациентите в групата с плацебо.

Хистологично и хисто-ендоскопско лигавично оздравяване
Хистологичното оздравяване (определено като неутрофилна инфилтрация в < 5% от криптите, без разрушаване на криптите и без ерозии, улцерации или гранулационна тъкан) е оценявано на седмица 8 в UNIFI-I и на седмица 44 в UNIFI-M. На седмица 8, след еднократна интравенозна индукционна доза, значимо по-голям процент пациенти в групата с препоръчителната доза постигат хистологично оздравяване (36%) в сравнение с пациентите в групата с плацебо (22%). На седмица 44 поддържане на този ефект се наблюдава при значимо повече пациенти с хистологично оздравяване в групите с устекинумаб на всяка12-та седмица (54%) и на всяка 8-ма седмица (59%) в сравнение с плацебо (33%).

Комбинирана крайна точка – хисто-ендоскопско лигавично оздравяване, определено като участници с едновременно лигавично и хистологично оздравяване, е оценена на седмица 8 в UNIFI-I и на седмица 44 в UNIFI-M. Пациентите, получавали устекинумаб в препоръчителната доза, показват значимо подобрение на крайната точка, хисто-ендоскопско лигавично оздравяване на седмица 8, в групата с устекинумаб (18%) в сравнение с групата с плацебо (9%). На седмица 44 поддържане на този ефект се наблюдава при значимо повече пациенти с хисто-ендоскопско лигавично оздравяване в групите с устекинумаб на всяка 12-та седмица (39%) и на всяка 8-ма седмица (46%) в сравнение с плацебо (24%).

Качество на живот, свързано със здравето
Качеството на живот, свързано със здравето, е оценявано чрез Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросниците SF-36 и EuroQoL-5D (EQ-5D).

На седмица 8 в UNIFI-I пациентите, получавали устекинумаб, показват значимо по-голямо и клинично значимо подобрение на общия IBDQ скор, EQ-5D и EQ-5D VAS, и SF-36 Mental Component Summary Score и SF-36 Physical Component Summary Score в сравнение с плацебо. Това подобрение се поддържа при пациентите, лекувани с устекинумаб, в UNIFI-M до седмица 44. Подобрението на качеството на живот, измерено с IBDQ и SF-36, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 200.

Пациентите, получавали устекинумаб, имат значимо по-голямо подобрение на продуктивността при работа, оценено чрез по-голямо намаляване на общото нарушение на работата и на нарушаването на активността, оценени чрез въпросника WPAI-GH, отколкото пациентите, получавали плацебо.

Хоспитализации и операции, свързани с улцерозен колит (УК)
До седмица 8 в UNIFI-I процентът на участниците с хоспитализации, свързани с УК, е значимо по-нисък при участниците в групата с препоръчителната доза устекинумаб (1,6%, 5/322) в сравнение с участниците в групата с плацебо (4,4%, 14/319), като никой от участниците, получавали устекинумаб в препоръчителната индукционна доза, не е подложен на операция, свързана с УК, в сравнение с 0,6% (2/319) от участниците в групата с плацебо.

До седмица 44 в UNIFI-M значимо по-нисък брой хоспитализации, свързани с УК, е наблюдаван при участниците в комбинираната група с устекинумаб (2,0%, 7/348) в сравнение с участниците в групата с плацебо (5,7%, 10/175). Числено по-малък брой участници в групата с устекинумаб (0,6%, 2/348) са подложени на операция, свързана с УК, в сравнение с участниците в групата с плацебо (1,7%, 3/175) до седмица 44.

Имуногенност
По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образуването на антитела срещу устекинумаб е свързано с повишен клирънс на устекинумаб при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит. Не е наблюдавана намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Болест на Crohn при деца
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 101 педиатрични пациенти на 2 и повече години и с тегло най-малко 10 kg в многоцентрово проучване фаза 3 (UNITI-Jr) за педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (дефинирана чрез Индекс на активността на болестта на Crohn [PCDAI] >30) в продължение на 48 седмици лечение (8 седмици индукционно и 40 седмици поддържащо лечение). Проучването включва 2 пациенти на възраст между 2 и 5 години и 18 пациенти на възраст между 6 и 11 години, 29 пациенти с тегло под 40 kg, включително 11 пациенти с тегло под 30 kg. Пациентите, включени в проучването, или не са имали достатъчен отговор, или са имали непоносимост към предходна биологична или конвенционална терапия за болестта на Crohn. Проучването включва открито индукционно лечение с единична интравенозна доза устекинумаб приблизително 6 mg/kg (пациенти с тегло най-малко 40 kg) или 250 mg/m^2 (пациенти с тегло под 40 kg въз основа на BSA) (вж. точка 4.2), последвано от рандомизирана двойносляпа поддържаща схема с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб (пациенти с тегло най-малко 40 kg) или 60 mg/m^2 (пациенти с тегло под 40 kg въз основа на BSA) (вж. Точка 4.2 от КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка) на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици.

Резултати за ефикасност
Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на седмица 8 от индукцията (дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10). Процентът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е 46,5% (47/101) и е сравним с този, наблюдаван в проучванията фаза 3 на устекинумаб при възрастни.

Клиничен отговор е наблюдаван още на седмица 3. Процентът на пациентите с клиничен отговор на седмица 8 (дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на общия скор по PCDAI >12,5 точки с общ скор по PCDAI не повече от 30) е 84,2% (85/101).

От 101 пациенти, получавали лечение с i.v. индукция, 97 (96,0%) се включват в поддържащия период, като 85 от тях се повлияват от индукцията.

В таблица 9 са представени анализите на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44.

Таблица 9: Резюме на вторичните крайни точки по време на поддържащото лечение седмица 44

	90 mg или 60 mg/m^2 устекинумаб през 8 седмици N = 41	**90 mg или 60 mg/m^2 устекинумаб през 12 седмици N = 44**	**Общ брой пациенти N = 85**
Клинична ремисия *	48,8% (20/41)	59,1% (26/44)	54,1% (46/85)

Клинична ремисия без кортикостероиди[§]	46,3% (19/41)	59,1% (26/44)	52,9% (45/85)
Клинична ремисия при пациенти, които са били в клинична ремисия при индукцията седмица 8 [*]	73,9% (17/23)	62,5% (15/24)	68,1% (32/47)
Клиничен отговор [†]	56,1% (23/41)	63,6% (28/44)	60,0% (51/85)
Ендоскопски отговор [£]	25,0% (10/40)	30,2% (13/43)	27,7% (23/83)

* Клиничната ремисия е дефинирана като скор по PCDAI ≤10 точки.

§ Ремисия без кортикостероиди е дефинирана като скор по PCDAI ≤10 точки и без прием на кортикостероиди в продължение на поне 90 дни преди поддържането на седмица -44.

† Клиничният отговор е дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на скора по PCDAI ≥12,5 точки с общ скор по PCDAI не повече от 30.

£ Ендоскопският отговор е дефиниран като намаление на скора SES-CD ≥50% или скор SES-CD ≤2 при пациенти с изходен скор SES-CD≥3.

Коригиране на честотата на приложение
Пациентите, които преминават на поддържащо лечение и имат загуба на отговор въз основа на скора по PCDAI, отговарят на условията за коригиране на дозата. Пациентите или преминават от лечение на всеки 12 седмици на всеки 8 седмици, или остават на лечение на всеки 8 седмици (плацебо корекция). 2 пациенти са с коригирана доза към по-краткия интервал на приложение. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 100% (2/2) от пациентите 8 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, лекувани с двете схеми на лечение (лечение на всеки 12 седмици или на всеки 8 седмици), които не се повлияват от поддържащото лечение до седмица 8 или които имат загуба на отговор и имат ниски нива на устекинумаб (стационарно състояние на седмица 8 при най-ниска концентрация на устекинумаб <1,4 µg/ml), са подходящи за включване в доброволно подпроучване за оптимизиране на експозицията. Това е открито подпроучване с продължителност минимум 16 седмици с подкожно поддържащо лечение с 90 mg устекинумаб или 60 mg/m^2 (въз основа на BSA), прилаган на всеки 4 седмици. Общо 26 пациенти са включени в подпроучването. От участващите пациенти 11 (42,3%) преминават от прилагане веднъж на 12 седмици към веднъж на 4 седмици, а 15 (57,7%) преминават от прилагане веднъж на 8 седмици към веднъж на 4-седмици. На 16 седмица след промяна на честотата на приложение, 95,0% (19/20) от пациентите, подходящи за оценка, показват клиничен отговор, а 50,0% (10/20) са в клинична ремисия.
Профилът на безопасност на схемата на индукционно приложение и на двете схеми на поддържащата схема на лечение при педиатричната популация на 2 и повече години е сравним с този, установен при популацията на възрастни с болест на Crohn (вж. точка 4.8).

Серумни и фекални биомаркери на възпалението
Средната (SD) промяна спрямо изходното ниво при поддържащо лечение на седмица 44 на концентрациите на С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин е съответно - 6,65 (18,609) mg/l и -716,9 (2597,66) mg/kg (1271,33).

Качество на живот, свързано със здравето
Общите скорове по IMPACT-III и всички поддомейни (чревни симптоми, системни симптоми, свързани с умора, и благосъстояние) показват клинично значими подобрения след 52 седмици.

Улцерозен колит при деца
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 112 педиатрични пациенти на 2 и повече години в многоцентрово проучване фаза 3 (UNIFI Jr) при педиатрични пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит. Оценката на заболяването се определя на изходно ниво (седмица 0) като Mayo скор 6 до 12, включително ендоскопски подскор ≥2, определен чрез централен преглед на видеото от ендоскопията. Проучването включва 3 пациенти на възраст между 2 и 5 години и 27 пациенти на възраст между 6 и 11 години; 34 пациенти с тегло под 40 kg, включително 16 пациенти с тегло под 30 kg. Пациентите, включени в проучването, са имали неуспешна терапия с биологични средства, кортикостероиди или имуномодулатори.

Проучването включва открито индукционно лечение с единична интравенозна доза устекинумаб приблизително 6 mg/kg (пациенти с тегло най-малко 40 kg) или 250 mg/m^2 (пациенти с тегло под 40 kg въз основа на BSA) (вж. точка 4.2), последвано от рандомизирана двойносляпа поддържаща схема с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб (пациенти с тегло най-малко 40 kg) или 60 mg/m^2 (пациенти с тегло под 40 kg въз основа на BSA) (вж. точка 4.2 от КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка) на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици.

Резултати за ефикасност
Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на седмица 8 от индукцията (дефинирана чрез подскорове по Mayo както следва: подскор за честота на дефекация 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопскопията, като подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходното ниво при индукцията). Процентът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е 25,0% (28/112) и е сравним с този, наблюдаван в проучванията фаза 3 на устекинумаб при възрастни.

Към седмица 8 от индукцията клинична ремисия е постигната при 29,4% от пациентите (20/68) с неуспех на небиологичното лечение в сравнение с 18,2% от пациентите (8/44) с неуспех на биологичното лечение. 54 (48,2%) от 112 пациенти постигат симптоматична ремисия (определена като подскор по Mayo за честота на дефекация 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0, при което подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходното ниво при индукцията).

Процентът на пациентите с клиничен отговор на седмица 8 от индукцията (дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на модифицирания скор по Mayo с ≥30% и ≥2 точки или с намаление спрямо изходното ниво на подскора за ректално кървене с ≥1, или с подскор за ректално кървене 0 или 1) е 67,0% (75/112).

От 112 пациенти, получавали лечение с i.v. индукция, 97% (109/112) се включват в поддържащия период, като 79 от тях са се повлияли от индукцията.

В таблица 10 са представени анализите на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44.

Таблица 10: Резюме на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44

	90 mg или 60 mg/m^2 устекинумаб на 8 седмици N = 39	**90 mg или 60 mg/m^2 устекинумаб на 12 седмици N = 40**	**Общ брой пациенти N = 79**
Клинична ремисия[†]	48,7% (19/39)	32,5% (13/40)	40,5% (32/79)
Симптоматична ремисия[**]	74,4% (29/39)	57,5% (23/40)	65,8% (52/79)
Клинична ремисия без кортикостероиди[§]	48,7% (19/39)	32,5% (13/40)	40,5% (32/79)
Клинична ремисия на седмица 44 при пациенти, които са били в клинична ремисия при индукцията на седмица 8[†]	56,3% (9/16)	63,6% (7/11)	59,3% (16/27)
Ендоскопско подобрение[£]	48,7% (19/39)	32,5% (13/40)	40,5% (32/79)
Хистологично-ендоскопско подобрение по отношение на лигавицата въз основа на GS[ǂ]	46,2% (18/39)	27,5% (11/40)	36,7% (29/79)

† Клиничната ремисия е дефинирана чрез подскорове по Mayo като: подскор за честота на дефекация 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопскопията, при което подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходното ниво при индукцията.

** Симптоматичната ремисия е дефинирана като подскорове по Mayo като подскор за честота на дефекация 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0, при което подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходните индукционни стойности.

§ Клиничната ремисия без кортикостероиди е дефинирана като подскор по Mayo за честота на дефекация 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопското изследване, при което подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходните индукционни стойности; и без прием на кортикостероиди в продължение на поне 90 дни преди поддържащата терапия до седмица 44.

£ Ендоскопското подобрение е дефинирано като ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопията.

ǂ Хистологично-ендоскопското подобрение по отношение на лигавицата, основано на скор по Geboes (GS), е дефинирано като постигане на комбинация от хистологично подобрение (инфилтрация на неутрофили в <5% от криптите, без разрушаване на криптите и без ерозии, улцерации или гранулационна тъкан според системата за класификация на Geboes) и ендоскопско подобрение (ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопията).

Коригиране на честотата на приложение
Пациентите, които преминават на поддържащо лечение, имат загуба на отговор въз основа на частичен скор по Mayo и имат нормална експозиция на устекинумаб, отговарят на условията за коригиране на дозата. Пациентите или преминават от лечение на всеки 12 седмици към лечение на всеки 8 седмици (5/40), или остават на лечение на всеки 8 седмици (плацебо корекция) (2/39). Сред пациентите с коригирана доза клинична ремисия е постигната при 28,6% (2/7) към седмица 44 на поддържащото лечение.

Пациентите, лекувани с двете схеми на лечение (лечение на всеки 12 седмици или на всеки 8 седмици), които не се повлияват от поддържащото лечение до седмица 8 или които имат загуба на отговор и имат ниски нива на устекинумаб (стационарно състояние на седмица 8 при най-ниска концентрация на устекинумаб <1,4 μg/ml), са подходящи за включване в незадължително подпроучване за оптимизиране на експозицията. Това е открито подпроучване с продължителност минимум 16 седмици с подкожно поддържащо лечение с 90 mg устекинумаб или 60 mg/m^2 (въз основа на BSA), прилаган на всеки 4 седмици. Общо 22 пациенти са включени, а 21 са лекувани в подпроучването. От участващите пациенти 13 (59,1%) преминават от прилагане веднъж на 12 седмици към веднъж на 4 седмици, а 9 (40,9%) преминават от прилагане веднъж на 8 седмици към веднъж на 4 седмици. На 16 седмица след промяна на честотата на приложение 84,6% (11/13) от пациентите, подходящи за оценка, показват клиничен отговор въз основа на частичен скор по Mayo, а 56,3% (9/16) са в клинична ремисия въз основа на скора по PUCAI.

Профилът на безопасност на схемата на индукционно приложение и на двете схеми на поддържащо лечение при педиатричната популация на 2 и повече години е сравним с този, установен при популацията на възрастните с улцерозен колит (вж. точка 4.8).

Серумни и фекални биомаркери на възпалението
Сред 26-те пациенти с повишени нива на CRP на изходно ниво нивата на CRP се нормализират към седмица 44 от поддържащото лечение при 3 (21,4%) от 14 пациенти в групата, лекувана на всеки 12 седмици, и при 9 (75,0%) от 12 пациенти в групата, лекувана на всеки 8 седмици.

Сред 63-мата пациенти с отклонения в нивата на фекалния калпротектин на изходно ниво, повлияли се от индукционното лечение, при 8 (25,0%) от 32 пациенти в групата на лечение на всеки 12 седмици и 16 (51,6%) от 31 пациенти в групата на лечение на всеки 8 седмици нивата на фекалния калпротектин са се нормализирали на седмица 44 от поддържащото лечение.

Качество на живот, свързано със здравето
При пациентите на възраст ≥10 години, при които е оценен IMPACT-III, общите скорове и всички поддомейни (включително чревни симптоми, системни симптоми, емоционално функциониране, социално функциониране и образни и други изследвания и лечение) показват клинично значими подобрения на седмица 44.

5.2 Фармакокинетични свойства

След препоръчителната интравенозна индукционна доза медианата на максималната серумна концентрация на устекинумаб, наблюдавана 1 час след инфузията, е 126,1 µg/ml при пациентите с болест на Crohn и 127,0 µg/ml при пациентите с улцерозен колит.

Разпределение
Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (Vz) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация
Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

Елиминиране
Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с улцерозен колит, болест на Crohn, псориазис и/или псориатичен артрит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориатичен артрит.

Линейност на дозата
Системната експозиция на устекинумаб (C_{max} и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg.

Специални популации
Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания с интравенозно приложение на устекинумаб при пациенти в старческа възраст.

При пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит вариабилността на клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на антителата срещу устекинумаб, докато телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от С-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на ±20% от типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Едновременната употреба на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Регулиране на CYP450 ензими
Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е открито проучване фаза 1 за лекарствени взаимодействия CNTO1275CRD1003 за оценка на ефекта на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо прилагане при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (CYP1A2 субстрат), варфарин (CYP2C9 субстрат) омепразол (CYP2C19 субстрат), декстрометорфан (CYP2D6 субстрат) или мидазолам (CYP3A субстрат), когато се използват съпътстващо с устекинумаб при одобрената препоръчителна дозировка при пациенти с болест на Crohn (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация
Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години с болест на Crohn или улцерозен колит, с тегло най-малко 10 kg, като цяло са сравними с наблюдаваните при възрастни пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на изпитванията за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично антитяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

EDTA динатриева сол дихидрат
L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
L-метионин
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. STELARA трябва да се разрежда само с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). STELARA не трябва да се прилага едновременно чрез една и съща интравенозна система с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години
Да не се замразява.

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 8 часа при 15-25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се употреби незабавно, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

26 ml разтвор във флакон от стъкло тип I 30 ml, затворен със запушалка от бутилова гума с покритие. STELARA се разпространява в опаковка по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконът не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи. Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако в него се забелязват видими чужди частици.

Разреждане
STELARA концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разреди и да се подготви от медицински специалист с помощта на асептична техника.

1. За възрастни пациенти и педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, изчислете дозата и броя на необходимите флакони STELARA въз основа на теглото на пациента (вж. точка 4.2, Таблица 1 и Таблица 3) или за педиатрични пациенти, които тежат по-малко от 40 kg, изчислете дозата и броят на необходимите флакони въз основа на телесната повърхност на пациента (BSA) (вж. точка 4.2, Таблица 2). Всеки флакон STELARA от 26 ml съдържа 130 mg устекинумаб.
2. Изтеглете и след това изхвърлете от инфузионния сак от 250 ml обем от разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема STELARA, който трябва да се добави (изхвърлете 26 ml натриев хлорид за всеки необходим флакон STELARA, за 2 флакона изхвърлете 52 ml, за 3 флакона изхвърлете 78 ml, за 4 флакона изхвърлете 104 ml).
3. Изтеглете 26 ml STELARA от всеки необходим флакон и ги добавете към инфузионния сак от 250 ml. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Внимателно смесете.
4. При педиатрични пациенти с болестта на Crohn или улцерозен колит с тегло под 40 kg дозата е изчислена въз основа на BSA на пациента, като еднократна интравенозна (i.v.) доза STELARA. От инфузионен сак от 100 ml с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) изтеглете и изхвърлете обем, равен на обема STELARA, който ще се добави. Изтеглете необходимия обем STELARA от всеки флакон и го добавете към инфузионен сак от 100 ml. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 100 ml. Смесете внимателно.
5. Преди приложението проверете визуално разредения разтвор. Не го употребявайте, ако се наблюдават визуално непрозрачни частици, промяна на цвета или чужди частици.
6. Приложете разредения разтвор за период от най-малко един час. След като се разреди, прилагането на инфузионният разтвор трябва да се извърши в рамките на осем часа след разреждането в инфузионния сак.
7. Използвайте само набор за инфузия с вграден, стерилен, апирогенен филтър със слабо свързване на протеини (размер на порите 0,2 микрометра).
8. Всеки флакон е само за еднократно приложение и неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/494/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 19 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор
STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб (ustekinumab) в 0,5 ml.

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт, с целево pH 6,0 и приблизителен осмолалитет 314 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плаков псориазис

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) или ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) терапия (вж. точка 5.1).

Плаков псориазис при педиатрични пациенти

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при деца и пациенти в юношеска възраст на 6 години и по-големи, при които има недостатъчен контрол или непоносимост към други системни терапии или фототерапии (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит (PsA)

STELARA, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn при възрастни

STELARA е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към антагонист на TNFα.

Болест на Crohn при деца

STELARA е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към конвенционална или към биологична терапия.

Улцерозен колит при възрастни

STELARA е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към биологичен лекарствен продукт.

Улцерозен колит при деца

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към биологичен лекарствен продукт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

STELARA е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболявания, за които STELARA е показан.

Дозировка

Плаков псориазис
Препоръчителната дозировка на STELARA е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Пациенти с телесно тегло > 100 kg
За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg (вж. точка 5.1, таблица 5).

Псориатичен артрит (PsA)
Препоръчваната дозировка на STELARA е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Старческа възраст
Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане
Не са провеждани проучвания със STELARA при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на STELARA при деца с псориазис на възраст под 6 години или при деца с псориатичен артрит под 18-годишна възраст все още не са установени.

Плаков псориазис при педиатрични пациенти (6 години и по-големи)
Препоръчителната доза на STELARA според телесното тегло е показана по-долу (таблици 1 и 2).
STELARA трябва да се прилага на седмици 0 и 4, след това на всеки 12 седмици.

Таблица 1: Препоръчителна доза STELARA при педиатрични пациенти с псориазис

Телесно тегло към момента на прилагане	**Препоръчителна доза**
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

За изчисляване на обема на инжектиране (ml) за пациенти < 60 kg използвайте следната формула: телесно тегло (kg) x 0,0083 (ml/kg) или вижте таблица 2. Изчисленият обем трябва да се закръгли до 0,01 ml и да се прилага с градуирана спринцовка от 1 ml. Наличен е флакон от 45 mg за педиатрични пациенти, които трябва да получават по-малко от цялата доза 45 mg.

Таблица 2: Обеми на инжектиране на STELARA при педиатрични пациенти с псориазис < 60 kg

Телесно тегло по време на дозиране (kg)	**Доза (mg)**	**Обем на инжектиране (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

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Болест на Crohn и улцерозен колит
В схемата на лечение първата доза на STELARA се прилага интравенозно. За дозировката при интравенозна схема на прилагане вижте точка 4.2 от КХП на STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Първото подкожно приложение на 90 mg STELARA трябва да се извърши на седмица 8 след интравенозната доза. След това, се препоръчва приложение през 12 седмици.

Пациенти, които не се повлияват достатъчно до 8 седмици след първата подкожна доза, може да получат втора подкожна доза по това време (вж. точка 5.1).

Пациенти, при които има загуба на отговор при прилагане през 12 седмици, може да имат полза от повишение на честотата на приложение през 8 седмици (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Впоследствие дозата може да се прилага на пациентите през 8 седмици или през 12 седмици въз основа на клинична преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след i.v. индукционна доза или 16 седмици след преминаване към прилагане на поддържаща доза през 8 седмици.

Приложението на имуномодулатори и/или кортикостероиди може да продължи по време на лечението със STELARA. При пациентите, които са се повлияли от лечението със STELARA, приложението на кортикостероиди може да се намали или да се преустанови в съответствие със стандарта на лечение.

При болест на Crohn или улцерозен колит, ако терапията се прекъсне, подновяването на лечението с подкожно приложение през 8 седмици е безопасно и ефективно.

Старческа възраст
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане
STELARA не е проучван при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки за дозиране.

Педиатрична популация

Болест на Crohn и улцерозен колит при деца (2 и повече години)
В схемата на лечение първата доза STELARA се прилага интравенозно. За дозировката при схемата на интравенозно приложение вижте точка 4.2 от КХП на STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Пациенти с тегло под 40 kg (дозиране въз основа на BSA*)*
При педиатрични пациенти с тегло под 40 kg препоръчителната поддържаща доза се прилага подкожно въз основа на BSA на пациента, вижте Таблица 3. Изчисленият обем трябва да се закръгли към най-близката стойност от 0,1 ml и да се приложи с помощта на градуирана спринцовка от 1 ml.

Таблица 3: Инжекционни обеми при педиатрични пациенти с тегло под 40 kg

Диапазон на BSA (m2) по време на приложението Телесно тегло < 40 kg	**Препоръчителна доза (mg)**	**Общ инжекционен обем (ml)**	**Брой флакони от 45 mg/0,5 ml**
0,40 до <0,62	36 mg	0,4	1 флакон
0,62 до <0,95	45 mg	0,5	1 флакон*
0,95 до <1,25	63 mg	0,7	2 флакона
≥1,25	90 mg	1,0	2 флакона*

* Предварително напълнена спринцовка (PFS) може да се използва като алтернатива на флакона от 45 mg/0,5 ml за прилагане на необходимата доза.

Пациенти с тегло най-малко 40 kg (дозиране въз основа на теглото)
При педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg препоръчителната поддържаща доза е 90 mg подкожно.

Честота на приложение при педиатрични пациенти (2 и повече години)
Първото подкожно приложение на STELARA трябва да се извърши на седмица 8 след интравенозната доза. След това се препоръчва приложение на всеки 12 седмици.

Впоследствие пациентите може да получават доза на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици според клиничната преценка (вж. точка 5.1).

При пациенти, които са загубили отговор по време на приложение на всеки 12 седмици, може да се увеличи честотата на приложение на всеки 8 седмици (виж. точки 5.1 и 5.2). Пациентите с приложение на всеки 12 или 8 седмици, които са загубили отговор и имат най-ниски нива на устекинумаб (<1,4 µg/ml чрез валидиран тест метод ECLIA или ELISA или сравним анализ), може да имат полза от намаляване на интервала на приложение на веднъж на всеки 4 седмици, ако е клинично показано.
Повторно трябва да се измери най-ниското ниво на 12 или 16 седмица след адаптирането на дозата с прилагане на всеки 4 седмици. Ако най-ниските нива са >7,2 µg/ml и пациентът е постигнал отговор и го поддържа, интервалът на приложение може да се смени на всеки 8 седмици.

Трябва да се помисли за преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след интравенозната индукционна доза или 16 седмици след коригиране на дозата.

По време на лечението със STELARA може да се продължи употребата на имуномодулатори, съединения на 5-аминосалицилат (5-ASA), антибиотици и/или кортикостероиди. При пациенти, които са се повлияли от лечението със STELARA, тези лекарства може да се намалят или да се

преустановят в съответствие със стандартното лечение.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на STELARA при педиатрични пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит под 2 години и под 10 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение
STELARA 45 mg флакони или 45 mg и 90 mg предварително напълнени спринцовки са само за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място на инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите или техните болногледачи могат да инжектират STELARA, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите или техните болногледачи трябва да бъдат инструктирани да инжектират предписаното количество STELARA съгласно указанията в листовката. Подробни указания за приложение са дадени в листовката.

За по-нататъшни указания за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции
Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово обсервационно проучване при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи STELARA (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от Listeria, пневмония, причинена от Legionella, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със STELARA пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. STELARA не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на STELARA. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение със STELARA при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите,

приемащи STELARA, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и STELARA не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания
Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали STELARA в клинични проучвания и в постмаркетингово обсервационно проучване при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на STELARA. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност
Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на STELARA трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна организираща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози. Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подобрение е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечно-съдови събития
При пациенти с псориазис, с експозиция на STELARA, в постмаркетингово обсервационно проучване са наблюдавани сърдечно-съдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението със STELARA.

Чувствителност към латекс
Предпазителят на иглата на STELARA предварително напълнена спринцовка е произведен от сух естествен каучук (производно на латекс), който може да предизвика алергични реакции при хора, чувствителни към латекс.

Ваксинации
Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със STELARA. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи STELARA. Лечението със STELARA трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната

доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за едновременната употреба на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Пациентите, които употребяват STELARA, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със STELARA не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

Едновременна имуносупресивна терапия
При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имуносупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на STELARA.Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имуносупресори и STELARA или при преминаването към лечение с други биологични имуносупресори (вж. точка 4.5).

Имунотерапия
STELARA не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали STELARA може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания
При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с псориазис с плаки може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на STELARA трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус
Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации

Старческа възраст
В клиничните изпитвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-големи, които получават STELARA, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от

по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Помощни вещества с известно действие

*Съдържание на полисорбат 80*Stelara съдържа 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) или 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,40 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно със STELARA.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на MTX, НСПВС, 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит, или от предшестваща експозиция на анти-TNFα средства, при пациенти с псориатичен артрит или болест на Crohn, или от предшестваща експозиция на биологични лекарствени продукти (т.е. анти-TNFα средства и/или ведолизумаб) при пациенти с улцерозен колит.

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имуносупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на STELARA. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност
Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на STELARA с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на STELARA по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене
Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията със STELARA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със STELARA за жената.

Фертилитет
Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

STELARA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Най-честите нежелани лекарствени реакции в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни са назофарингит (възникващ при 6,9% от пациентите, лекувани с устекинумаб, и при 5,4% от пациентите на плацебо) и главоболие (възникващо при 7,0% от пациентите, лекувани с устекинумаб, и при 5,2% от пациентите на плацебо). Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за STELARA, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции
Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориатичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на STELARA в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или улцерозен колит са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 4 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органни класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести (≥ 1/10), Чести (≥ 1/100 до < 1/10), Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), Много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4: Списък на нежелани реакции

Системо-органни класове	**Честота: Нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синузит Нечести: целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекция на долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замайване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия Редки: алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: организираща пневмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис, ексфолиация на кожата, акне Редки: ексфолиативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: булозен пемфигоид, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина

проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 – при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания
В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,11 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,23 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 434 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,46 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 433 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 година; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизиран коефициент на честота = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност
В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориатичен артрит на устекинумаб обрив и уртикария са наблюдавани при < 1% от пациентите (вж. точка 4.4). В постмаркетингови условия се съобщават някои случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти с анамнеза за синдром „алфа-гал“, алергия към месо от бозайници или месни продукти или анти-алфа-гал IgE. В повечето от тези случаи реакциите настъпват при първоначалното приложение.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис
Безопасността на устекинумаб е проучена в две проучвания фаза 3 при педиатрични пациенти с умерен до тежък плаков псориазис. Първото проучване е при 110 пациенти на възраст от 12 до 17 години, лекувани в продължение на 60 седмици, а второто проучване е при 44 пациенти на възраст от 6 до 11 години, лекувани в продължение на 56 седмици. Като цяло съобщените нежелани събития в тези две проучвания с данни за безопасност до 1 година са подобни на тези, наблюдавани в предишни проучвания при възрастни с плаков псориазис.

Педиатрични пациенти на 2 и повече години с болест на Crohn
Безопасността на устекинумаб е проучена в едно проучване фаза 1 и едно проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn. 34 пациенти в проучването фаза 1 и 101 пациенти в проучването фаза 3 са проследявани съответно до 240 седмици и 68 седмици. Като цяло профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван в предишни проучвания при възрастни с болестта на Crohn.

Педиатрични пациенти на 2 и повече години с улцерозен колит
Безопасността на устекинумаб е проучена в едно проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит. В това проучване 112 пациенти са проследявани до 68 седмици. Като цяло профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван в предишни проучвания при възрастни с улцерозен колит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

Механизъм на действие
Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешки цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медиираната цитотоксичност на клетките

с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имунномедиирани заболявания като псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23, устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза. CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмица.

При пациенти с улцерозен колит лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително CRP и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което се поддържа през цялата поддържаща фаза и продължението на проучването до седмица 200.

Имунизации
По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани със STELARA за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани със STELARA и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

Клинична ефикасност

Плаков псориазис (възрастни пациенти)
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, МТХ или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за област и тежест на псориазис (PASI) (подобрение по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията със STELARA в първоначалната си схема на дозиране, след като подобрението им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички

пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (ACCEPT) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скора на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво ≥ 20 и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (DLQI) в границите от 10 до 12. Близо една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориатичен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 5 и 6).

Таблица 5: Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Проучване при псориазис 1					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) [a]	220 (86%) [a]	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) [a]	170 (66%) [a]	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) [a]	94 (37%) [a]	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ[б] за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) [a]	156 (61%) [a]	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

Проучване при псориазис 2					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) [а]	367 (89%) [а]	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) [а]	311 (76%) [а]	276 (70%)	314 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) [а]	209 (51%) [а]	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ[б] за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) [а]	300 (73%) [а]	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[а] p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (PBO)

[б] ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 6: Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (ACCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
ООЛ за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

[б] p = 0,012 за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението (p < 0,001). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1[вата] година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) (p < 0,001). На 18[тия] месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3[та] година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за подържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На

5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на подържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на ≥ 50% подобрение по PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрение спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. Подобрението се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрение се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобренията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (HADS) и въпросникът за работни ограничения (WLQ) също показват значително подобрение във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

Псориатичен артрит (PsA) (възрастни пациенти)
Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот и намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA (≥ 5 подути стави и ≥ 5 болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX (≤ 25 mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF)α. В проучване 2, повечето пациенти (58%, n = 180) са били лекувани с едно или повече анти-TNFα средство(а), като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNFα лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

Признаци и симптоми
Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 7 по-долу.

Таблица 7: Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			**Проучване при псориатичен артрит 2**		
	Плацебо	**45 mg**	**90 mg**	**Плацебо**	**45 mg**	**90 mg**
Брой рандомизирани пациенти	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[а]	101 (50%)[а]	21 (20%)	45 (44%)[а]	46 (44%)[а]
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[а]	57 (28%)[а]	7 (7%)	18 (17%)[б]	24 (23%)[а]
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[а]	29 (14%)[а]	3 (3%)	7 (7%)[в]	9 (9%)[в]
Брой пациенти с ≥ 3% BSA[г]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[а]	93 (62%)[а]	4 (5%)	41 (51%)[а]	45 (56%)[а]
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[а]	65 (44%)[а]	3 (4%)	24 (30%)[а]	36 (44%)[а]
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[а]	62 (42%)[а]	2 (3%)	24 (30%)[а]	31 (38%)[а]
Брой пациенти ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Брой пациенти с ≥ 3% BSA[г]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Брой пациенти > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Брой пациенти с ≥ 3% BSA[г]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[а] $p < 0,001$

[б] $p < 0,05$

[в] $p = NS$

[г] Брой пациенти с ≥ 3% BSA засегната псориатична кожа на изходно ниво

ACR 20, 50 и 70 отговори продължават да се подобряват или се поддържат до седмица 52 (PsA Проучване 1 и 2) и седмица 100 (PsA Проучване 1). В PsA Проучване 1, ACR 20 отговори на седмица 100 са постигнати при 57% и 64%, съответно за 45 mg и 90 mg. В PsA Проучване 2, ACR 20 отговори на седмица 52 са постигнати при 47% и 48%, съответно за 45 mg и 90 mg.

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Отговори PsARC се поддържат по време на седмици 52 и 100. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрение в скора по Бат индекс за активност

на заболяването при анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават едновременно MTX и се поддържат по време на седмици 52 и 100. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNFα средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; $p < 0,05$) и отговорите се поддържат по време на седмица 52.

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при PsA Проучване 1 се наблюдава значимо подобрение в скоровете за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на седмица 24. В PsA Проучване 2 се наблюдава значимо подобрение в скора за ентезит и числено подобрение (не е статистически значимо) в скора за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg в сравнение с плацебо на седмица 24. Подобренията в скора за ентезит и в скора за дактилит са поддържани по време на седмици 52 и 100.

Радиографски отговор
Структурно увреждане в двете ръце и краката се изразява като промяна спрямо изходното ниво в общия van der Heijde-Sharp скор (vdH-S скор), модифициран за PsA чрез добавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръцете. Проведен е предварително дефиниран интегриран анализ на комбинирани данни от 927 пациенти в двете PsA Проучвания 1 и 2. Устекинумаб показва статистически значимо намаление в степента на прогресия на структурното увреждане в сравнение с плацебо, измерено чрез промяна спрямо изходното ниво до 24 седмица в общия модифициран vdH-S скор (среден ± SD скор е 0,97 ± 3,85 в групата на плацебо, в сравнение с 0,40 ± 2,11 и 0,39 ± 2,40 при съответно устекинумаб групи 45 mg ($p < 0,05$) и 90 mg ($p < 0,001$). Този ефект се дължи на PsA Проучване 1. Ефектът се счита за доказан, независимо от едновременната употреба на MTX и се поддържа по време на седмици 52 (интегриран анализ) и 100 (PsA Проучване 1).

Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот
Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрение на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо ≥ 0,3 подобрение на HAQ-DI скора спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобрение на HAQ-DI скор спрямо изходното ниво се поддържа по време на седмици 52 и 100.

Има значително подобрение в DLQI скоровете при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24, което се поддържа по време на седмици 52 и 100. В PsA Проучване 2 има значително подобрение в скоровете за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрение на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобренията на FACIT-F скор се поддържат по време на седмица 52.

Болест на Crohn
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, с Индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от 44-седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скора с ≥ 100 точки) на седмица 6. Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания. Едновременното приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аминосалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза от приблизително 6 mg/kg в зависимост от телесното тегло (вж. Таблица 1, точка 4.2), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNFα терапия. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNFα терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предшестващи анти-TNFα терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% имат непоносимост към анти-TNFα терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF-α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNFα терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 8). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациентите, лекувани с устекинумаб, и те продължват да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е по-висока и се поддържа по-добре в групата с доза в зависимост от телесното тегло, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това при интравенозна индукция се препоръчва дозирането в зависимост от телесното тегло.

Таблица 8: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Плацебо N = 247	**Препоръчителна доза устекинумаб N = 249**	**Плацебо N = 209**	**Препоръчителна доза устекинумаб N = 209**
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[а]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[а]
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[б]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[а]
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[а]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[а]
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[б]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[а]
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[б]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[а]

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки

* Неуспех на анти-TNFα терапия

** Неуспех на конвенционалната терапия

[а] $p < 0,001$

[б] $p < 0,01$

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2. Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 9).

Таблица 9: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмици от започване с индукционната доза)

	Плацебо* **N = 131†**	**90 mg устекинумаб през 8 седмици** **N = 128†**	**90 mg устекинумаб през 12 седмици** **N = 129†**
Клинична ремисия	36%	53%[а]	49%[б]
Клиничен отговор	44%	59%[б]	58%[б]
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47%[а]	43%[в]
Клинична ремисия при пациенти:			
в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78)[а]	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[в]	57% (41/72)
които не са лекувани досега с анти-TNFα терапия	49% (25/51)	65% (34/52)[в]	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия.

† Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия

‡ Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNFα терапия

§ Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNFα терапия

[а] $p < 0,01$

[б] $p < 0,05$

[в] номинално значима ($p < 0,05$)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор ≥ 220 точки и ≥ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор.При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапиите, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения за безопасност при удължаване на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия
Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), съставен скор от 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии, и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в SES-CD скора е по-голяма в групата на устекинумаб (n = 155, средна промяна = -2,8) отколкото в групата на плацебо (n = 97, средна промяна = -0,7, p = 0,012).

Повлияване на фистулите
В една подгрупа пациенти с дрениращи фистули на изходно ниво (8,8%; n = 26), фистулите на 12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици (определено като ≥ 50% намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на дрениращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето
Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-голямо и клинично значимо подобрение на общия IBDQ скор и на SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 и UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2 в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобрението на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 252.

Улцерозен колит
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (скор по Mayo 6 до 12; ендоскопски подскор ≥ 2). Програмата за клинично разработване се състои от едно проучване с интравенозна индукция (наречено UNIFI-I) с лечение до 16 седмици, последвано от 44-седмично проучване с поддържащо лечение с подкожно приложение, с рандомизирано спиране на лечението (наречено UNIFI-M), което представлява най-малко 52 седмици на терапия.

Представените резултати за ефикасност от UNIFI-I и UNIFI-M се основават на централен преглед на ендоскопиите.

UNIFI-I включва 961 пациенти. Първичната крайна точка в проучването с индукция е процентът на участниците в клинична ремисия на седмица 8. Пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната диференцирана доза 6 mg/kg (вж. Таблица 1, точка 4.2), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Разрешено е едновременно приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори и аминосалицилати, като 90% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. Включените пациенти трябва да са преминали неуспешна конвенционална терапия

(кортикостероиди или имуномодулатори) или лечение с най-малко едно биологично лекарствено средство (антагонист на TNFα и/или ведолизумаб). При 49% от пациентите конвенционалната терапия е неуспешна, но не и лечението с биологично лекарствено средство (от които 94% не са лекувани досега с биологични лекарствени продукти). 51% от пациентите са лекувани неуспешно или имат непоносимост към биологично лекарствено средство. Приблизително 50% от пациентите са лекувани неуспешно с най-малко 1 предшестваща анти-TNFα терапия (от които 48% първично не са се повлияли), а 17% са имали най-малко 1 терапия с анти-TNFα средство и ведолизумаб.

В UNIFI-I значимо по-голям процент от пациентите са в клинична ремисия в групата, лекувана с устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 8 (Таблица 10). Още на седмица 2, най-ранната планирана визита в проучването, и при всяка визита след това по-голям процент пациенти с устекинумаб нямат ректално кървене или постигат нормална честота на дефекация в сравнение с пациентите на плацебо. Наблюдавани са значими разлики между устекинумаб и плацебо в частичния скор по Mayo и симптоматичната ремисия още на седмица 2.

Ефикасността е по-висока в групата с диференцираната доза (6 mg/kg) в сравнение с групата с доза 130 mg по отношение на избрани крайни точки и поради това диференцираното дозиране се препоръчва като доза за интравенозната индукция.

Таблица 10: Резюме на основните резултати за ефикасност в UNIFI-I (седмица 8)

	Плацебо N = 319	**Препоръчителна доза устекинумаб£ N = 322**
Клинична ремисия*	5%	16%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	9% (15/158)	19% (29/156)[в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия¥	1% (2/161)	13% (21/166)[б]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	0% (0/47)	10% (6/58)[в]
Клиничен отговор§	31%	62%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	35% (56/158)	67% (104/156)[б]
При пациенти с неуспешна биологична терапия¥	27% (44/161)	57% (95/166)[б]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	28% (13/47)	52% (30/58)[в]
Лигавично оздравяване†	14%	27%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	21% (33/158)	33% (52/156)[в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия	7% (11/161)	21% (35/166)[б]
Симптоматична ремисия‡	23%	45%[б]
Комбинирано симптоматична ремисия и лигавично оздравяване⸸	8%	21%[б]

£ Доза за инфузия на устекинумаб при използване на схема на прилагане въз основа на телесното тегло, указана в *Таблица 1*.

* Клиничната ремисия се определя като скор по Mayo ≤ 2 пункта, без индивидуален подскор > 1.

§ Клиничният отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥ 30% и ≥ 3 пункта, с намаляване спрямо изходното ниво на подскора за ректално кървене ≥ 1 или подскор за ректално кървене 0 или 1.

¥ Антагонист на TNFα и/или ведолизумаб.

† Лигавичното оздравяване се определя като ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1.

‡ Симптоматичната ремисия се определя като подскор по Mayo за честота на дефекацията 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0.

⸸ Комбинацията от симптоматична ремисия и лигавично оздравяване се определя като подскор за честота на дефекацията 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1.

[а] $p < 0,001$

[б] Номинално значимо ($p < 0,001$)

[в] Номинално значимо ($p < 0,05$)

В UNIFI-M са оценени 523 пациенти, постигнали клиничен отговор с еднократно i.v. приложение на устекинумаб в UNIFI-I. Пациентите са рандомизирани за получаване на поддържаща схема с 90 mg устекинумаб подкожно на всеки 8 седмици, 90 mg устекинумаб на всеки 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вижте точка 4.2 на КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка).

Значимо по-голям процент пациенти са в клинична ремисия в двете групи, лекувани с устекинумаб, в сравнение с групата с плацебо на седмица 44 (вж. Таблица 11).

Таблица 11: Резюме на основните измерители за ефикасност в UNIFI-M (седмица 44; 52 седмици от започване на индукционната доза)

	Плацебо* **N** = 175	**90 mg устекинумаб през 8 седмици** **N** = 176	**90 mg устекинумаб през 12 седмици** **N** = 172
Клинична ремисия**	24%	44% [а]	38% [б]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	31% (27/87)	48% (41/85) [г]	49% (50/102) [г]
При пациенти с неуспешна биологична терапия[¥]	17% (15/88)	40% (36/91) [в]	23% (16/70) [г]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	15% (4/27)	33% (7/21) [д]	23% (5/22) [д]
Поддържане на клиничен отговор до седмица 44[§]	45%	71% [а]	68% [а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	51% (44/87)	78% (66/85) [в]	77% (78/102) [в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия[¥]	39% (34/88)	65% (59/91) [в]	56% (39/70) [г]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	41% (11/27)	67% (14/21) [д]	50% (11/22) [д]
Лигавично оздравяване[†]	29%	51% [а]	44% [б]
Поддържане на клинична ремисия до седмица 44[£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) [в]
Клинична ремисия без кортикостероид[€]	23%	42% [а]	38% [б]
Продължителна ремисия[ǁ]	35%	57% [в]	48% [г]
Симптоматична ремисия[‡]	45%	68% [в]	62% [г]
Комбинирано симптоматична ремисия и лигавично оздравяване[ǂ]	28%	48% [в]	41% [г]

* След повлияване от i.v. устекинумаб.

** Клиничната ремисия се определя като скор по Mayo ≤ 2 пункта, без индивидуален подскор > 1.

§ Клиничният отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥ 30% и ≥ 3 пункта, с намаляване спрямо изходното ниво на подскора за ректално кървене ≥ 1 или подскор за ректално кървене 0 или 1.

¥ Антагонист на TNFα и/или ведолизумаб.

† Лигавичното оздравяване се определя като ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1.

£ Поддържането на клинична ремисия до седмица 44 е определено като пациенти в клинична ремисия до Седмица 44 сред пациентите в клинична ремисия на изходното ниво на поддържащата фаза.

€ Клиничната ремисия без кортикостероид се определя като пациенти в клинична ремисия, които не получават кортикостероиди на седмица 44.

‖ Продължителната ремисия се определя като частична ремисия по Mayo при ≥ 80% при всички визити преди седмица 44 и частична ремисия по Mayo при последната визита (седмица 44).

‡ Симптоматичната ремисия се определя като подскор по Mayo за честота на дефекацията 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0.

⸸ Комбинацията от симптоматична ремисия и лигавично оздравяване се определя като подскор за честота на дефекацията 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1.

а $p < 0,001$

б $p < 0,05$

в Номинално значимо ($p < 0,001$)

г Номинално значимо ($p < 0,05$)

д Без статистическа значимост

Благоприятният ефект на устекинумаб върху клиничния отговор, лигавичното оздравяване и клиничната ремисия е наблюдаван при индукция и поддържащо лечение както при пациентите с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия, така и при пациентите с най-малко една предшестваща неуспешна терапия с антагонист на TNFα, включително при пациенти, които първично не са се повлияли от терапия с антагонист на TNFα. Благоприятен ефект е наблюдаван също и при индукция при пациенти с най-малко една неуспешна предшестваща терапия с антагонист на TNFα и ведолизумаб, но броят на пациентите в тази подгрупа е твърде малък, за да се направят категорични заключения относно благоприятния ефект по време на поддържащата терапия в тази група.

Пациенти, повлияващи се от индукция с устекинумаб на седмица 16
На пациентите, лекувани с устекинумаб, които не са получили отговор на седмица 8 в UNIFI-I, е приложен 90 mg устекинумаб s.c. на седмица 8 (36% от пациентите). От тях 9% от пациентите, които първоначално са рандомизирани за получаване на препоръчителната индукционна доза, постигат клинична ремисия, а 58% постигат клиничен отговор на седмица 16.

Пациентите без клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 в проучването UNFI-I, но с отговор на седмица 16 (157 пациенти), са включени в нерандомизираната част на UNIFI-M и са продължили да получават поддържаща доза на всеки 8 седмици; повечето от тези пациенти (62%) поддържат отговора, а 30% постигат ремисия на седмица 44.

Продължение на проучването
В UNIFI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. Сред 400-те пациенти, които са включени на и лекувани с устекинумаб на всеки 12 или 8 седмици в продължението на проучването, симптоматичната ремисия обикновено се запазва до 200-та седмица при пациенти, с неуспешна конвенционална (но не и биологична терапия) и тези с неуспешна биологична терапия, включително тези с неуспех както с анти-TNF, така и с ведолизумаб. Сред пациентите, които са получили 4-годишно лечение с устекинумаб и са оценени с помощта на пълния скор по Mayo за поддържане на седмица 200, съответно 74,2% (69/93) и 68,3% (41/60) поддържат заздравяването на лигавицата и клиничната ремисия.

Анализът за безопасност, включващ 457 пациенти (1289,9-пациентогодини), проследени до 220 седмици, показа, че профилът на безопасност между 44 и 220 седмица, е сравним с този, наблюдаван до 44-та седмица.

Не са установени нови съображения за безопасност при това продължение на проучването при пациенти с улцерозен колит, лекувани до 4 години.

Ендоскопско нормализиране
Ендоскопското нормализиране е определено като ендоскопски подскор по Mayo 0 и е наблюдавано още на седмица 8 в UNIFI-I. На седмица 44 от UNIFI-M то се постига при 24% и 29% от пациентите, лекувани с устекинумаб съответно на всеки 12 или 8 седмици, в сравнение с 18% от пациентите в групата с плацебо.

Хистологично и хисто-ендоскопско лигавично оздравяване
Хистологичното оздравяване (определено като неутрофилна инфилтрация в < 5% от криптите, без разрушаване на криптите и без ерозии, улцерации или гранулационна тъкан) е оценявано на седмица 8 в UNIFI-I и на седмица 44 в UNIFI-M. На седмица 8, след еднократна интравенозна индукционна доза, значимо по-голям процент пациенти в групата с препоръчителната доза постигат хистологично оздравяване (36%) в сравнение с пациентите в групата с плацебо (22%). На седмица 44 поддържане на този ефект се наблюдава при значимо повече пациенти с хистологично оздравяване в групите с устекинумаб на всяка12-та седмица (54%) и на всяка 8-ма седмица (59%) в сравнение с плацебо (33%).

Комбинирана крайна точка – хисто-ендоскопско лигавично оздравяване, определено като участници с едновременно лигавично и хистологично оздравяване, е оценена на седмица 8 в UNIFI-I и на седмица 44 в UNIFI-M. Пациентите, получавали устекинумаб в препоръчителната доза, показват значимо подобрение на крайната точка, хисто-ендоскопско лигавично оздравяване на седмица 8, в групата с устекинумаб (18%) в сравнение с групата с плацебо (9%). На седмица 44 поддържане на този ефект се наблюдава при значимо повече пациенти с хисто-ендоскопско лигавично оздравяване в групите с устекинумаб на всяка 12-та седмица (39%) и на всяка 8-ма седмица (46%) в сравнение с плацебо (24%).

Качество на живот, свързано със здравето
Качеството на живот, свързано със здравето, е оценявано чрез Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросниците SF-36 и EuroQoL-5D (EQ-5D).

На седмица 8 в UNIFI-I пациентите, получавали устекинумаб, показват значимо по-голямо и клинично значимо подобрение на общия IBDQ скор, EQ-5D и EQ-5D VAS, и SF-36 Mental Component Summary Score и SF-36 Physical Component Summary Score в сравнение с плацебо. Това подобрение се поддържа при пациентите, лекувани с устекинумаб, в UNIFI-M до седмица 44. Подобрението на качеството на живот, измерено с IBDQ и SF-36, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 200.

Пациентите, получавали устекинумаб, имат значимо по-голямо подобрение на продуктивността при работа, оценено чрез по-голямо намаляване на общото нарушение на работата и на нарушаването на активността, оценени чрез въпросника WPAI-GH, отколкото пациентите, получавали плацебо.

Хоспитализации и операции, свързани с улцерозен колит (УК)
До седмица 8 в UNIFI-I процентът на участниците с хоспитализации, свързани с УК, е значимо по-нисък при участниците в групата с препоръчителната доза устекинумаб (1,6%, 5/322) в сравнение с участниците в групата с плацебо (4,4%, 14/319), като никой от участниците, получавали устекинумаб в препоръчителната индукционна доза, не е подложен на операция, свързана с УК, в сравнение с 0,6% (2/319) от участниците в групата с плацебо.

До седмица 44 в UNIFI-M значимо по-нисък брой хоспитализации, свързани с УК, е наблюдаван при участниците в комбинираната група с устекинумаб (2,0%, 7/348) в сравнение с участниците в групата с плацебо (5,7%, 10/175). Числено по-малък брой участници в групата с

устекинумаб (0,6%, 2/348) са подложени на операция, свързана с УК, в сравнение с участниците в групата с плацебо (1,7%, 3/175) до седмица 44.

Имуногенност
По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образуването на антитела срещу устекинумаб е свързано с повишен клиърнс на устекинумаб при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит. Не е наблюдавана намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Плаков псориазис при деца
Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите и свързаното със здравето качество на живот при педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис.

Пациенти в юношеска възраст (12-17 години)
Ефикасността на устекинумаб е проучена при 110 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерен до тежък плаков псориазис в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (CADMUS). Пациентите са рандомизирани да получават плацебо (n = 37), препоръчителната доза устекинумаб (вж. точка 4.2; n = 36) или половината от препоръчителната доза устекинумаб (n = 37) чрез подкожно инжектиране на седмици 0 и 4, след това прилагане на всеки 12 седмици (q12w). На седмица 12 пациентите, лекувани с плацебо, са преминали на лечение с устекинумаб.

Пациенти с PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 и засегната BSA поне 10%, които са кандидати за системна терапия или фототерапия, отговарят на условията на проучването. Приблизително 60% от пациентите са били подложени на предшестваща конвенционална системна терапия или фототерапия. Приблизително 11% от пациентите имат предшестваща терапия с биологични средства.

Първичната крайна точка е съотношението на пациентите, които са достигнали PGA оценка на изчистени (0) или минимални (1) плаки на седмица 12. Вторичните крайни точки включват PASI 75, PASI 90, промяна спрямо изходното ниво на Дерматологичен индекс за качество на живот при деца (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI), промяна спрямо изходното ниво на общата оценка по скалата на Въпросник за качество на живот при деца (Paediatric Quality of Life Inventory, PedsQL) на седмица 12. На седмица 12 пациентите, лекувани с устекинумаб, показват значимо по-голямо подобрение на псориазиса и свързаното със здравето качество на живот в сравнение с плацебо (таблица 12).

Всички пациенти са проследявани за ефикасност до 52 седмици след първото приложение на изпитвания лекарствен продукт. Процентът на пациентите с PGA оценка на изчистени (0) или минимални (1) плаки и процентът на постигналите PASI 75 показва разлика между групата, лекувана с устекинумаб, и групата с плацебо на първата визита на седмица 4 след изходното ниво, достигайки максимум до седмица 12. Подобренията в PGA, PASI, CDLQI и PedsQL се поддържат до седмица 52 (таблица 12).

Таблица 12: Обобщение на първичните и вторичните крайни точки на седмица 12 и седмица 52

Педиатрично проучване при псориазис (CADMUS) (Възраст 12-17 г.)			
	Седмица 12		**Седмица 52**
	Плацебо	Препоръчителна доза устекинумаб	Препоръчителна доза устекинумаб
	N (%)	N (%)	N (%)
Рандомизирани пациенти	37	36	35
PGA			
PGA на изчистени (0) или минимални (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA на изчистени (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)

PASI			
PASI 75 респондери	4 (10,8%)	29 (80,6%)[а]	28 (80,0%)
PASI 90 респондери	2 (5,4%)	22 (61,1%)[а]	23 (65,7%)
PASI 100 респондери	1 (2,7%)	14 (38,9%)[а]	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI от 0 или 1[б]	6 (16,2%)	18 (50,0%)[в]	20 (57,1%)
PedsQL			
Промяна спрямо изходно ниво Средно (SD)[г]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[д]	7,26 (10,92)

[а] $p < 0,001$

[б] CDLQI: CDLQI е дерматологичен инструмент за измерване на ефекта на кожния проблем върху свързаното със здравето качество на живот при педиатричната популация. CDLQI от 0 или 1 показва, че няма ефект върху качеството на живот на детето.

[в] $p = 0,002$

[г] PedsQL: PedsQL е обща скала за измерване на свързаното със здравето качество на живот, разработена за употреба в популациите на деца и юноши. За плацебо групата на седмица 12, N = 36

[д] $p = 0,028$

По време на плацебо-контролирания период до седмица 12 ефикасността на двете дозови групи, препоръчителната и половината от препоръчителната, като цяло е сравнима в първичната крайна точка (съответно 69,4% и 67,6%), въпреки че има данни на дозов отговор за по-високи стойности на критериите за ефикасност (напр. PGA на изчистени (0), PASI 90). След седмица 12 ефикасността като цяло е по-висока и по-продължителна при групата с препоръчителна доза в сравнение с групата на половината от препоръчителната доза, при която се наблюдава по-често умерена загуба на ефикасност в края на всеки 12-седмичен дозов интервал. Профилите на безопасност на препоръчителната доза и на половината от препоръчителната доза са сравними.

Деца (6-11 години)
Ефикасността на устекинумаб е проучена при 44 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години с умерен до тежък плаков псориазис в открито, многоцентрово проучване фаза 3 с едно рамо (CADMUS Jr.). Пациентите са лекувани с препоръчителната доза устекинумаб (вж. точка 4.2; n = 44) чрез подкожна инжекция в седмици 0 и 4, последвано от прилагане веднъж на всеки 12 седмици (q12w).

Пациенти с PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 и със засегната BSA най-малко 10%, които са кандидати за системна терапия или фототерапия, са подходящи за проучването. Приблизително 43% от пациентите имат предшестваща експозиция на конвенционална системна терапия или фототерапия. Приблизително 5% от пациентите имат предшестваща експозиция на биологични средства.

Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали скор на PGA изчистени (0) или минимални (1) на седмица 12. Вторичните крайни точки включват PASI 75, PASI 90 и промяна спрямо изходното ниво на Дерматологичния индекс за качество на живот при деца (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) на седмица 12. На седмица 12 пациентите, лекувани с устекинумаб, показват клинично значимо подобрение на псориазиса и свързаното със здравето качество на живот (таблица 13).

Всички пациенти са проследявани за ефикасност до 52 седмици след първото приложение на проучваното лекарство. Процентът на пациентите със скор на PGA изчистени (0) или минимални (1) на седмица 12 е 77,3%. Ефикасност (определена като PGA 0 или 1) е наблюдавана още при първото посещение след изходното ниво на седмица 4, а процентът на пациентите, достигнали скор на PGA 0 или 1, се повишава до седмица 16, като след това остава относително стабилен до седмица 52. Подобренията на PGA, PASI и CDLQI се поддържат до седмица 52 (таблица 13).

Таблица 13 Обобщение на първичната и вторичните крайни точки на седмица 12 и на седмица 52

Педиатрично проучване при псориазис (CADMUS Jr.) (Възраст 6-11 г.)		
	Седмица 12	**Седмица 52**
	Препоръчителна доза устекинумаб	Препоръчителна доза устекинумаб
	N (%)	N (%)
Включени пациенти	44	41
PGA		
PGA на изчистени (0) или минимални (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA на изчистени (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 респондери	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 респондери	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 респондери	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI[a]		
Пациенти с CDLQI > 1 на изходно ниво	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 или 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI: CDLQI е дерматологичен инструмент за оценка на ефекта на кожния проблем върху свързаното със здравето качество на живот при педиатричната популация. CDLQI 0 или 1 показва, че няма ефект върху качеството на живот на детето.

Болест на Crohn при деца
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 101 педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години и с тегло най-малко 10 kg в многоцентрово проучване фаза 3 (UNITI-Jr) за педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (дефинирана чрез Индекс на активността на болестта на Crohn [PCDAI] >30) в продължение на 48 седмици лечение (8 седмици индукционно и 40 седмици поддържащо лечение). Проучването включва 2 пациента на възраст от 2 до 5 години и 18 пациенти на възраст от 6 до 11 години; 29 пациенти с тегло под 40 kg, включително 11 пациенти с тегло под 30 kg. Пациентите, включени в проучването, или не са имали достатъчен отговор, или са имали непоносимост към предходна биологична или конвенционална терапия за болестта на Crohn. Проучването включва открито индукционно лечение с единична интравенозна доза устекинумаб приблизително 6 mg/kg (пациенти с тегло най-малко 40 kg) или 250 mg/m^2 (пациенти с тегло под 40 kg въз основа на BSA) (вж. точка 4.2), последвано от рандомизирана двойносляпа поддържаща схема с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб (пациенти с тегло най-малко 40 kg) или 60 mg/m^2 (пациенти с тегло под 40 kg въз основа на BSA) (вж. точка 4.2 от КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка) на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици.

Резултати за ефикасност
Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на седмица 8 от индукцията (дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10). Процентът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е 46,5% (47/101) и е сравним с този, наблюдаван в проучванията фаза 3 на устекинумаб при възрастни.

Клиничен отговор е наблюдаван още на седмица 3. Процентът на пациентите с клиничен отговор на седмица 8 (дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на общия скор по PCDAI >12,5 точки с общ скор по PCDAI не повече от 30) е 84,2% (85/10145).

От 101 пациенти, получили лечение с i.v. индукция, 97 (96,0%) се включват в поддържащия период, като 85 от тях са се повлияли от индукцията.

В таблица 14 са представени анализите на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44.

Таблица 14: Резюме на вторичните крайни точки по време на поддържащото лечение седмица 44

	90 mg или 60 mg/m² устекинумаб през 8 седмици N = 41	**90 mg или 60 mg/m² устекинумаб през 12 седмици N = 44**	**Общ брой пациенти N = 85**
Клинична ремисия *	48,8% (20/41)	59,1% (26/44)	54,1% (46/85)
Клинична ремисия без кортикостероиди§	46,3% (19/41)	59,1% (26/44)	52,9% (45/85)
Клинична ремисия при пациенти, които са били в клинична ремисия при индукцията седмица 8 *	73,9% (17/23)	62,5% (15/24)	68,1% (32/47)
Клиничен отговор †	56,1% (23/41)	63,6% (28/44)	60,0% (51/85)
Ендоскопски отговор £	25,0% (10/40)	30,2% (13/43)	27,7% (23/83)

* Клиничната ремисия е дефинирана като скор по PCDAI ≤10 точки.

§ Ремисия без кортикостероиди е дефинирана като скор по PCDAI ≤10 точки и без прием на кортикостероиди в продължение на поне 90 дни преди поддържането на седмица 44.

† Клиничният отговор е дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на скор по PCDAI ≥12,5 точки с общ скор по PCDAI не повече от 30.

£ Ендоскопският отговор е дефиниран като намаление на скора SES-CD ≥50% или скор SES-CD ≤2 при пациенти с изходен скор SES-CD≥3.

Коригиране на честотата на приложение
Пациентите, които преминават на поддържащо лечение и имат загуба на отговор въз основа на скора по PCDAI, отговарят на условията за коригиране на дозата. Пациентите или преминават от лечение на всеки 12 седмици на всеки 8 седмици, или остават на лечение на всеки 8 седмици (плацебо корекция). 2 пациенти са с коригирана доза към по-краткия интервал на приложение. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 100% (2/2) от пациентите 8 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, лекувани с двете схеми на лечение (лечение на всеки 12 седмици или на всеки 8 седмици), които не се повлияват от поддържащото лечение до седмица 8 или които имат загуба на отговор и имат ниски нива на устекинумаб (стационарно състояние на седмица 8 при най-ниска концентрация на устекинумаб <1,4 μg/ml), са подходящи за включване в доброволно подпроучване за оптимизиране на експозицията. Това е открито подпроучване с продължителност минимум 16 седмици с подкожно поддържащо лечение с 90 mg устекинумаб или 60 mg/m² (въз основа на BSA), прилаган на всеки 4 седмици. Общо 26 пациенти са включени в подпроучването. От участващите пациенти, 11 (42,3%) преминават от прилагане веднъж на 12 седмици към веднъж на 4 седмици, а 15 (57,7%) преминават от прилагане веднъж на 8 седмици към веднъже на 4 седмици. След 16 седмици, след промяна на честотата на приложение, 95,0% (19/20) от пациентите, подходящи за оценка, показват клиничен отговор, а 50,0% (10/20) са в клинична ремисия.

Профилът на безопасност на схемата на индукционно приложение и на двете схеми на поддържащата схема на лечение при педиатричната популация на 2 и повече години е сравним с този, установен при популацията на възрастни с болест на Crohn (вж. точка 4.8).

Серумни и фекални биомаркери на възпалението
Средната промяна (SD) спрямо изходното ниво при поддържащо лечение на седмица 44 на концентрациите на С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин е съответно - 6,65 (18,609) mg/l и -716,9 (2597,66) mg/kg.

Качество на живот, свързано със здравето
Общите скорове по IMPACT-III и всички поддомейни (чревни симптоми, системни симптоми, свързани с умора, и благосъстояние) показват клинично значими подобрения след 52 седмици.

Улцерозен колит при деца

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 112 педиатрични пациенти на 2 и повече години в многоцентрово проучване фаза 3 (UNIFI Jr) при педиатрични пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит. Оценката на заболяването се определя на изходно ниво (седмица 0) като скор по Mayo 6 до 12, включително ендоскопски подскор ≥2, определен чрез централен преглед на видеото от ендоскопията. Проучването включва 3 пациенти на възраст между 2 и 5 години и 27 пациенти на възраст между 6 и 11 години, 34 пациенти с тегло под 40 kg, включително 16 пациенти с тегло под 30 kg. Пациентите, включени в проучването, са имали неуспешна терапия с биологични средства, кортикостероиди или имуномодулатори. Проучването включва открито индукционно лечение с единична интравенозна доза устекинумаб приблизително 6 mg/kg (пациенти с тегло най-малко 40 kg) или 250 mg/m^2 (пациенти с тегло под 40 kg въз основа на BSA) (вж. точка 4.2 от КХП на STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор), последвано от рандомизирана двойносляпа поддържаща схема с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб (пациенти с тегло най-малко 40 kg) или 60 mg/m^2 (пациенти с тегло под 40 kg въз основа на BSA) (вж. точка 4.2) на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици.

Резултати за ефикасност
Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на седмица 8 от индукцията (дефинирана чрез подскорове по Mayo както следва: подскор за честота на дефекация 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопскопията, като подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходното ниво при индукцията). Процентът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е 25,0% (28/112) и е сравним с този, наблюдаван в проучванията фаза 3 на устекинумаб при възрастни.

Към седмица 8 от индукцията клинична ремисия е постигната при 29,4% от пациентите (20/68) с неуспех на небиологичното лечение в сравнение с 18,2% от пациентите (8/44) с неуспех на биологичното лечение. 54 (48,2%) от 112 пациенти постигат симптоматична ремисия (определена като подскор по Mayo за честота на дефекация 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0, при което подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходното ниво при индукцията).

Процентът на пациентите с клиничен отговор на седмица 8 от индукцията (дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на модифицирания скор по Mayo с ≥30% и ≥2 точки или с намаление спрямо изходното ниво на подскора за ректално кървене с ≥1, или с подскор за ректално кървене 0 или 1) е 67,0% (75/112).

От 112 пациенти, получавали лечение с i.v. индукция, 97% (109/112) се включват в поддържащия период, като 79 от тях са се повлияли от индукцията.

В таблица 15 са представени анализите на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44.

Таблица 15: Резюме на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44

	90 mg или 60 mg/m^2 устекинумаб на 8 седмици N = 39	**90 mg или 60 mg/m^2 устекинумаб на 12 седмици N = 40**	**Общ брой пациенти N = 79**
Клинична ремисия†	48,7% (19/39)	32,5% (13/40)	40,5% (32/79)

Симптоматична ремисия**	74,4% (29/39)	57,5% (23/40)	65,8% (52/79)
Клинична ремисия без кортикостероиди§	48,7% (19/39)	32,5% (13/40)	40,5% (32/79)
Клинична ремисия на седмица 44 при пациенти, които са били в клинична ремисия при индукцията на седмица 8†	56,3% (9/16)	63,6% (7/11)	59,3% (16/27)
Ендоскопско подобрение£	48,7% (19/39)	32,5% (13/40)	40,5% (32/79)
Хистологично-ендоскопско подобрение по отношение на лигавицата въз основа на GS↓	46,2% (18/39)	27,5% (11/40)	36,7% (29/79)

† Клиничната ремисия е дефинирана чрез подскорове по Mayo като: подскор за честота на дефекация 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопскопията, при което подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходното ниво при индукцията.

** Симптоматичната ремисия е дефинирана като подскорове по Mayo като подскор за честота на дефекация 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0, при което подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходните индукционни стойности.

§ Клиничната ремисия без кортикостероиди е дефинирана като подскор по Mayo за честота на дефекация 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопското изследване, при което подскорът за честота на дефекация не се повишава спрямо изходните индукционни стойности; и без прием на кортикостероиди в продължение на поне 90 дни преди поддържащата терапия до седмица 44.

£ Ендоскопското подобрение е дефинирано като ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопията.

↓ Хистологично-ендоскопското подобрение по отношение на лигавицата, основано на скор по Geboes (GS), е дефинирано като постигане на комбинация от хистологично подобрение (инфилтрация на неутрофили в <5% от криптите, без разрушаване на криптите и без ерозии, улцерации или гранулационна тъкан според системата за класификация на Geboes) и ендоскопско подобрение (ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1 без наличие на ранимост при ендоскопията).

Коригиране на честотата на приложение

Пациентите, които преминават на поддържащо лечение, имат загуба на отговор въз основа на частичен скор по Mayo и имат нормална експозиция на устекинумаб, отговарят на условията за коригиране на дозата. Пациентите или преминават от лечение на всеки 12 седмици към лечение на всеки 8 седмици (5/40), или остават на лечение на всеки 8 седмици (плацебо корекция) (2/39). Сред пациентите с коригирана доза клинична ремисия е постигната при 28,6% (2/7) към седмица 44 на поддържащото лечение.

Пациентите, лекувани с двете схеми на лечение (лечение на всеки 12 седмици или на всеки 8 седмици), които не се повлияват от поддържащото лечение до седмица 8 или които имат загуба на отговор и имат ниски нива на устекинумаб (стационарно състояние на седмица 8 при най-ниска концентрация на устекинумаб <1,4 μg/ml), са подходящи за включване в незадължително подпроучване за оптимизиране на експозицията. Това е открито подпроучване с продължителност минимум 16 седмици с подкожно поддържащо лечение с 90 mg устекинумаб или 60 mg/m^2 (въз основа на BSA), прилаган на всеки 4 седмици. Общо 22 пациенти са включени, а 21 са лекувани в подпроучването. От участващите пациенти 13 (59,1%) преминават от прилагане веднъж на 12 седмици към веднъж на 4 седмици, а 9 (40,9%) преминават от прилагане веднъж на 8 седмици към веднъж на 4 седмици. На 16 седмици след промяна на честотата на приложение 84,6% (11/13) от пациентите, подходящи за оценка, показват клиничен отговор въз основа на частичен скор по Mayo, а 56,3% (9/16) са в клинична ремисия въз основа на скора по PUCAI.

Профилът на безопасност на схемата на индукционно приложение и на двете схеми на поддържащо лечение при педиатричната популация на 2 и повече години е сравним с този, установен при популацията на възрастните с улцерозен колит (вж. точка 4.8).

Серумни и фекални биомаркери на възпалението
Сред 26-те пациенти с повишени нива на CRP на изходно ниво нивата на CRP се нормализират към седмица 44 от поддържащото лечение при 3 (21,4%) от 14 пациенти в групата, лекувана на всеки 12 седмици, и при 9 (75,0%) от 12 пациенти в групата, лекувана на всеки 8 седмици.

Сред 63-мата пациенти с отклонения в нивата на фекалния калпротектин на изходно ниво, повлияли се от индукционното лечение, при 8 (25,0%) от 32 пациенти в групата на лечение на всеки 12 седмици и 16 (51,6%) от 31 пациенти в групата на лечение на всеки 8 седмици нивата на фекалния калпротектин са се нормализирали на седмица 44 от поддържащото лечение.

Качество на живот, свързано със здравето
При пациентите на възраст ≥10 години, при които е оценен IMPACT-III, общите скорове и всички поддомейни (включително чревни симптоми, системни симптоми, емоционално функциониране, социално функциониране и образни и други изследвания и лечение) показват клинично значими подобрения на седмица 44.

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация (t_{max}) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата t_{max} на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

Разпределение
Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (Vz) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация
Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

Елиминиране
Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориатичен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

Линейност на дозата
Системната експозиция на устекинумаб (C_{max} и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

Единична срещу многократна доза
Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. При пациенти с псориазис стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21 μg/ml и 0,26 μg/ml (45 mg) и между 0,47 μg/ml и 0,49 μg/ml (90 mg). Няма очевидно кумулиране в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

При пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит след интравенозна доза от ~6 mg/kg се прилага подкожна поддържаща терапия от 90 mg устекинумаб през 8 или 12 седмици, която започва на седмица 8. Концентрация на устекинумаб в стационарно състояние се достига към началото на втората поддържаща доза. При пациенти с болест на Crohn медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние варира от 1,97 μg/ml до 2,24 μg/ml и от 0,61 μg/ml до 0,76 μg/ml за устекинумаб 90 mg съответно през 8 седмици или през 12 седмици. При пациенти с улцерозен колит медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние варира от 2,69 μg/ml до 3,09 μg/ml и от 0,92 μg/ml до 1,19 μg/ml за 90 mg устекинумаб на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици. Най-ниските нива на устекинумаб в стационарно състояние, получени при 90 mg устекинумаб през 8 седмици, са свързани с по-висока честота на клинична ремисия в сравнение с най-ниските нива в стационарно състояние след 90 mg през 12 седмици.

Влияние на теглото върху фармакокинетиката
В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на минимални серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло (≤ 100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориатичен артрит.

Коригиране на честотата на приложение
Въз основа на наблюдаваните данни и популационните ФК анализи при пациенти с болест на Crohn и с улцерозен колит рандомизираните участници, които престанат да се повлияват от лечението, имат по-ниски серумни концентрации на устекинумаб във времето в сравнение с участниците, които не са загубили отговор. При болестта на Crohn коригирането на дозата от 90 mg на всеки 12 седмици на 90 mg на всеки 8 седмици е свързано с повишаване на най-ниските концентрации на устекинумаб, като това се съпътства с повишаване на ефикасността. При улцерозен колит популационен ФК модел показва, че коригирането на дозата от 90 mg на всеки 12 седмици на 8 седмици може да се очаква да доведе до 3-кратно увеличение на най-ниските концентрации на устекинумаб в стационарно състояние. Освен това, въз основа на данни от клиничните изпитвания, при пациенти с улцерозен колит е установена положителна връзка експозиция-отговор между най-ниските концентрации и клиничната ремисия и лигавичното оздравяване.

Специални популации
Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис и улцерозен колит от азиатски и неазиатски произход.

При пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит вариабилността на клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на

антителата срещу устекинумаб, докато телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от С-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на ±20% от типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Едновременната употреба на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

Бионаличността на устекинумаб след приложение със спринцовка или предварително напълнена писалка е сравнима.

Регулиране на CYP450 ензими
Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е открито проучване фаза 1 за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ CNTO1275CRD1003 за оценка на ефекта на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо приложение при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (субстрат на CYP1A2), варфарин (субстрат на CYP2C9), омепразол (субстрат на CYP2C19), декстрометорфан (субстрат на CYP2D6) или мидазолам (субстрат на CYP3A) при съпътстваща употреба с устекинумаб в одобрената препоръчителна доза при пациенти с болестта на Crohn (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти с псориазис, на възраст от 6 до 17 години, лекувани с препоръчителната доза според телесното тегло, са сравними с тези при възрастната популация с псориазис, лекувана с доза за възрастни. Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти на възраст 12-17 години с псориазис (CADMUS), лекувани с половината от препоръчителната доза според телесното тегло, са значително по-ниски от тези при възрастни пациенти.

Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит на възраст 2 и повече години с тегло най-малко 10 kg като цяло са сравними с тези при възрастните пациенти.

При пациенти със загуба на отговор и ниски нива на устекинумаб дозата е коригирана до поддържащо лечение на всеки 4 седмици. Серумните концентрации на устекинумаб се повишават след увеличаване на дозата и са в рамките на концентрациите при одобрената препоръчителна доза при възрастни, лекувани на всеки 8 седмици.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на изпитванията за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично антитяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

STELARA 45 mg инжекционен разтвор
2 години

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
3 години

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
3 години

Отделните предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват при стайна температура до 30°C за максимум един период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете спринцовката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона или предварително напълнена спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват при стайна температура до 30°C (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

STELARA 45 mg инжекционен разтвор
0,5 ml разтвор във флакон от стъкло тип I 2 ml, затворен със запушалка от бутилова гума с покритие.

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,5 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип I 1 ml с фиксирана игла от неръждаема стомана и предпазител на иглата, съдържащ сух естествен каучук (производно на латекс). Спринцовката е снабдена с устройство за пасивна защита.

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип I 1 ml с фиксирана игла от неръждаема стомана и предпазител на иглата, съдържащ сух естествен каучук (производно на латекс). Спринцовката е снабдена с устройство за пасивна защита.

STELARA се разпространява в опаковка по 1 флакон или опаковка по 1 предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконът или предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако в него се забелязват твърди чужди частици. Преди прилагане STELARA трябва да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни указания за употреба са предоставени в листовката за пациента.

STELARA не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал във флакона и спринцовката, не трябва да се използва. STELARA се доставя като стерилен флакон за еднократна употреба или предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба. Спринцовката, иглата и флаконът не трябва да се използват повторно. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Когато се използва еднодозов флакон, препоръчва се използването на спринцовка от 1 ml с игла 27G, ½ инч (13 mm).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STELARA 45 mg инжекционен разтвор
EU/1/08/494/001

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/08/494/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 19 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт, с целево pH 6,0 и приблизителен осмолалитет 314 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плаков псориазис

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) или ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) терапия (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит (PsA)

STELARA, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn

STELARA е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към антагонист на TNFα.

Улцерозен колит

STELARA е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към

конвенционалната терапия или към биологичен лекарствен продукт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

STELARA е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболявания, за които STELARA е показан.

Дозировка

Плаков *псориазис*
Препоръчителната дозировка на STELARA е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Пациенти с телесно тегло > 100 kg
За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези пациенти дозата 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата 90 mg. (вж. точка 5.1, Таблица 2)

Псориатичен артрит (PsA)
Препоръчваната дозировка на STELARA е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Старческа възраст
Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане
Не са провеждани проучвания със STELARA при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на STELARA при деца с псориазис на възраст под 6 години или при деца с псориатичен артрит под 18-годишна възраст все още не са установени. Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти. Вижте точка 4.2 от КХП на предварително напълнената спринцовка за дозировката и начина на приложение при педиатрични пациенти на 6 и повече години с псориазис.

Болест на Crohn и улцерозен колит
В схемата на лечение първата доза на STELARA се прилага интравенозно. За дозировката при интравенозна схема на прилагане вижте точка 4.2 от КХП на STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Първото подкожно приложение на 90 mg STELARA трябва да се извърши на седмица 8 след интравенозната доза. След това се препоръчва приложение през 12 седмици.

Пациенти, които не се повлияват достатъчно до 8 седмици след първата подкожна доза, може да получат втора подкожна доза по това време (вж. точка 5.1).

Пациенти, при които има загуба на отговор при прилагане през 12 седмици, може да имат полза от повишение на честотата на приложение през 8 седмици (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Впоследствие дозата може да се прилага на пациентите през 8 седмици или през 12 седмици въз основа на клинична преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след i.v. индукционна доза или 16 седмици след преминаване към прилагане на поддържаща доза през 8 седмици.

Приложението на имуномодулатори и/или кортикостероиди може да продължи по време на лечението със STELARA. При пациентите, които са се повлияли от лечението със STELARA, приложението на кортикостероиди може да се намали или да се преустанови в съответствие със стандарта на лечение.

При болест на Crohn или улцерозен колит, ако терапията се прекъсне, подновяването на лечението с подкожно приложение през 8 седмици е безопасно и ефективно.

Старческа възраст
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане
STELARA не е проучван при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки за дозиране.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на STELARA при лечение на болест на Crohn при педиатрични пациенти на възраст под 2 години или улцерозен колит при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни. Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти. Вижте точка 4.2 от КХП на концентрата за инфузионен разтвор и на предварително напълнената спринцовка за дозировката и начина на приложение при педиатрични пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит на възраст 2 и повече години.

Начин на приложение
STELARA 45 mg и 90 mg предварително напълнени писалки са само за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място на инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите или техните болногледачи могат да инжектират STELARA, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите или техните болногледачи трябва да бъдат инструктирани да инжектират предписаното количество STELARA съгласно указанията в листовката. Подробни указания за приложение са дадени в листовката.

За по-нататъшни указания за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции
Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово обсервационно проучване при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи STELARA (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от Listeria, пневмония, причинена от Legionella, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със STELARA пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. STELARA не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на STELARA. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение със STELARA при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи STELARA, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и STELARA не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания
Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали STELARA в клинични проучвания и в постмаркетингово обсервационно проучване при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на STELARA. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на STELARA трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна организираща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози. Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подобрение е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечно-съдови събития
При пациенти с псориазис, с експозиция на STELARA, в постмаркетингово обсервационно проучване са наблюдавани сърдечно-съдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението със STELARA.

Чувствителност към латекс
Предпазителят на иглата в долната капачка на предварително напълнената писалка е произведен от сух естествен каучук (производно на латекс), който може да предизвика алергични реакции при хора, чувствителни към латекс.

Ваксинации
Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със STELARA. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи STELARA. Лечението със STELARA трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за едновременната употреба на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Пациентите, които употребяват STELARA, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със STELARA не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

Едновременна имуносупресивна терапия
При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен

колит едновременната употреба на имуносупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на STELARA.Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имуносупресори и STELARA или при преминаването към лечение с други биологични имуносупресори (вж. точка 4.5).

Имунотерапия
STELARA не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали STELARA може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания
При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с псориазис с плаки може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на STELARA трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус
Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации

Старческа възраст
В клиничните изпитвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-големи, които получават STELARA, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Помощно вещество с известно действие

Съдържание на полисорбат 80
Stelara съдържа 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) или 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,40 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно със STELARA.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис

(включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на МТХ, НСПВС, 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит, или от предшестваща експозиция на анти-TNFα средства, при пациенти с псориатичен артрит или болест на Crohn, или от предшестваща експозиция на биологични лекарствени продукти (т.е. анти-TNFα средства и/или ведолизумаб) при пациенти с улцерозен колит.

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имуносупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на STELARA. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност
Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на STELARA с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на STELARA по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене
Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията със

STELARA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със STELARA за жената.

Фертилитет
Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

STELARA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Най-честите нежелани лекарствени реакции в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни са назофарингит (възникващ при 6,9% от пациентите, лекувани с устекинумаб, и при 5,4% от пациентите на плацебо) и главоболие (възникващо при 7,0% от пациентите, лекувани с устекинумаб, и при 5,2% от пациентите на плацебо). Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за STELARA, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции
Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориатичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на STELARA в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или улцерозен колит са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 1 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органни класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести (≥ 1/10), Чести (≥ 1/100 до < 1/10), Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), Много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Списък на нежелани реакции

Системо-органни класове	**Честота: Нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синузит Нечести: целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекция на долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)

Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замайване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия Редки: алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: организираща пневмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис, ексфолиация на кожата, акне Редки: ексфолиативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: булозен пемфигоид, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции
В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 – при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания
В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествените заболявания, с изключение на

немеланомен рак на кожата, е 0,11 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,23 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 434 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,46 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 433 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 година; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизиран коефициент на честота = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност
В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориатичен артрит с устекинумаб са наблюдавани обрив и уртикария при <1% от пациентите (вж. точка 4.4). В постмаркетингови условия се съобщават някои случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти с анамнеза за синдром „алфа-гал“, алергия към месо от бозайници или месни продукти или анти-алфа-гал IgE. В повечето от тези случаи реакциите настъпват при първоначалното приложение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC05

Механизъм на действие
Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешки цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медиираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имунномедиирани заболявания като псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23, устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза. CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмица.

При пациенти с улцерозен колит лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително CRP и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което се поддържа през цялата поддържаща фаза и продължението на проучването до седмица 200.

Имунизации
По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани със STELARA за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани със STELARA и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

Клинична ефикасност

Плаков псориазис (възрастни пациенти)
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, МТХ или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за област и тежест на псориазис (PASI) (подобрение по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията със STELARA в първоначалната си схема на дозиране, след като подобрението им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (ACCEPT) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скора на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво ≥ 20 и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (DLQI) в границите от 10 до 12. Близо една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориатичен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 4 и 5).

Таблица 2: Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Проучване при псориазис 1					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) [a]	220 (86%) [a]	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) [a]	170 (66%) [a]	178 (71%)	191 (79%)

Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) [а]	94 (37%) [а]	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ[б] за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) [а]	156 (61%) [а]	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Проучване при псориазис 2					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) [а]	367 (89%) [а]	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) [а]	311 (76%) [а]	276 (70%)	314 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) [а]	209 (51%) [а]	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ[б] за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) [а]	300 (73%) [а]	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[а] $p < 0,001$ за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (PBO)

[б] ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 3: Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (ACCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
ООЛ за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)

Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[а] p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

[б] p = 0,012 за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението (p < 0,001). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1вата година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) (p < 0,001). На 18тия месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3та година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На 5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на ≥ 50% подобрение по PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрение спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. Подобрението се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрение се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобренията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (HADS) и въпросникът за работни ограничения (WLQ) също показват значително подобрение във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

Псориатичен артрит (PsA) (възрастни пациенти)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот и намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA (≥ 5 подути стави и ≥ 5 болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX (≤ 25 mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF)α. В проучване 2, повечето пациенти

(58%, n = 180) са били лекувани с едно или повече анти-TNFα средство(а), като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNFα лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

Признаци и симптоми
Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 6 по-долу.

Таблица 4: Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			**Проучване при псориатичен артрит 2**		
	Плацебо	**45 mg**	**90 mg**	**Плацебо**	**45 mg**	**90 mg**
Брой рандомизирани пациенти	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[а]	101 (50%)[а]	21 (20%)	45 (44%)[а]	46 (44%)[а]
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[а]	57 (28%)[а]	7 (7%)	18 (17%)[б]	24 (23%)[а]
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[а]	29 (14%)[а]	3 (3%)	7 (7%)[в]	9 (9%)[в]
Брой пациенти с ≥ 3% BSA[г]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[а]	93 (62%)[а]	4 (5%)	41 (51%)[а]	45 (56%)[а]
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[а]	65 (44%)[а]	3 (4%)	24 (30%)[а]	36 (44%)[а]
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[а]	62 (42%)[а]	2 (3%)	24 (30%)[а]	31 (38%)[а]
Брой пациенти ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Брой пациенти с ≥ 3% BSA[г]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Брой пациенти > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Брой пациенти с ≥ 3% BSA[г]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[а] $p < 0,001$

[б] $p < 0,05$

[в] p = NS

[г] Брой пациенти с ≥ 3% BSA засегната псориатична кожа на изходно ниво

ACR 20, 50 и 70 отговори продължават да се подобряват или се поддържат до седмица 52 (PsA Проучване 1 и 2) и седмица 100 (PsA Проучване 1). В PsA Проучване 1, ACR 20 отговори на седмица 100 са постигнати при 57% и 64%, съответно за 45 mg и 90 mg. В PsA Проучване 2, ACR 20 отговори на седмица 52 са постигнати при 47% и 48%, съответно за 45 mg и 90 mg.

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Отговори PsARC се поддържат по време на седмици 52 и 100. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрение в скора по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават едновременно MTX и се поддържат по време на седмици 52 и 100. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNFα средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; $p < 0,05$) и отговорите се поддържат по време на седмица 52.

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при PsA Проучване 1 се наблюдава значимо подобрение в скоровете за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на седмица 24. В PsA Проучване 2 се наблюдава значимо подобрение в скора за ентезит и числено подобрение (не е статистически значимо) в скора за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg в сравнение с плацебо на седмица 24. Подобренията в скора за ентезит и в скора за дактилит са поддържани по време на седмици 52 и 100.

Радиографски отговор
Структурно увреждане в двете ръце и краката се изразява като промяна спрямо изходното ниво в общия van der Heijde-Sharp скор (vdH-S скор), модифициран за PsA чрез добавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръцете. Проведен е предварително дефиниран интегриран анализ на комбинирани данни от 927 пациенти в двете PsA Проучвания 1 и 2. Устекинумаб показва статистически значимо намаление в степента на прогресия на структурното увреждане в сравнение с плацебо, измерено чрез промяна спрямо изходното ниво до 24 седмица в общия модифициран vdH-S скор (среден ± SD скор е 0,97 ± 3,85 в групата на плацебо, в сравнение с 0,40 ± 2,11 и 0,39 ± 2,40 при съответно устекинумаб групи 45 mg ($p < 0,05$) и 90 mg ($p < 0,001$). Този ефект се дължи на PsA Проучване 1. Ефектът се счита за доказан, независимо от едновременната употреба на MTX и се поддържа по време на седмици 52 (интегриран анализ) и 100 (PsA Проучване 1).

Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот
Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрение на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо ≥ 0,3 подобрение на HAQ-DI скора спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобрение на HAQ-DI скор спрямо изходното ниво се поддържа по време на седмици 52 и 100.

Има значително подобрение в DLQI скоровете при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24, което се поддържа по време на седмици 52 и 100. В PsA Проучване 2 има значително подобрение в скоровете за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрение на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобренията на FACIT-F скор се поддържат по време на седмица 52.

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, с Индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от 44-седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скора с ≥ 100 точки) на седмица 6. Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания. Едновременното приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аминосалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза приблизително 6 mg/kg в зависимост от телесното тегло (вж. Таблица 1, точка 4.2), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNFα терапия. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNFα терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предшестващи анти-TNFα терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% имат непоносимост към анти-TNFα терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF-α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNFα терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 9). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациентите, лекувани с устекинумаб, и те продължават да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е по-висока и се поддържа по-добре в групата с доза в зависимост от телесното тегло, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това при интравенозна индукция се препоръчва дозирането в зависимост от телесното тегло.

Таблица 5: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Плацебо N = 247	**Препоръчителна доза устекинумаб N = 249**	**Плацебо N = 209**	**Препоръчителна доза устекинумаб N = 209**
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[а]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[а]
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[б]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[а]
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[а]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[а]
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[б]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[а]
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[б]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[а]

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия
70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки
* Неуспех на анти-TNFα терапия
** Неуспех на конвенционалната терапия
[а] $p < 0,001$
[б] $p < 0,01$

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2. Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 10).

Таблица 6: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмици от започване с индукционната доза)

	Плацебо* **N = 131†**	**90 mg устекинумаб през 8 седмици** **N = 128†**	**90 mg устекинумаб през 12 седмици** **N = 129†**
Клинична ремисия	36%	53%[а]	49%[б]
Клиничен отговор	44%	59%[б]	58%[б]
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47%[а]	43%[в]
Клинична ремисия при пациенти:			
в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78)[а]	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[в]	57% (41/72)
които не са лекувани досега с анти-TNFα терапия	49% (25/51)	65% (34/52)[в]	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия
* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия.
† Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия
‡ Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNFα терапия
§ Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNFα терапия
[а] $p < 0,01$
[б] $p < 0,05$
[в] номинално значима ($p < 0,05$)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор ≥ 220 точки и ≥ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор.При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от

пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапиите, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения за безопасност при удължаване на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия
Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn’s Disease, SES-CD), съставен скор от 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии, и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в SES-CD скора е по-голяма в групата на устекинумаб (n = 155, средна промяна = -2,8) отколкото в групата на плацебо (n = 97, средна промяна = -0,7, p = 0,012).

Повлияване на фистулите
В една подгрупа пациенти с дренiращи фистули на изходно ниво (8,8%; n = 26), фистулите на 12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици (определено като ≥ 50% намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на дренiращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето
Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-голямо и клинично значимо подобрение на общия IBDQ скор и на SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 и UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2 в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобрението на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 252.

Улцерозен колит
Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (скор по Mayo 6 до 12; ендоскопски подскор ≥ 2). Програмата за клинично разработване се състои от едно проучване с интравенозна индукция (наречено UNIFI-I) с лечение до 16 седмици, последвано от 44-седмично проучване с поддържащо

лечение с подкожно приложение, с рандомизирано спиране на лечението (наречено UNIFI-M), което представлява най-малко 52 седмици на терапия.

Представените резултати за ефикасност от UNIFI-I и UNIFI-M се основават на централен преглед на ендоскопиите.

UNIFI-I включва 961 пациенти. Първичната крайна точка в проучването с индукция е процентът на участниците в клинична ремисия на седмица 8. Пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната диференцирана доза 6 mg/kg (вж. Таблица 1, точка 4.2 в КХП на STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Разрешено е едновременно приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори и аминосалицилати, като 90% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. Включените пациенти трябва да са преминали неуспешна конвенционална терапия (кортикостероиди или имуномодулатори) или лечение с най-малко едно биологично лекарствено средство (антагонист на TNFα и/или ведолизумаб). При 49% от пациентите конвенционалната терапия е неуспешна, но не и лечението с биологично лекарствено средство (от които 94% не са лекувани досега с биологични лекарствени продукти). 51% от пациентите са лекувани неуспешно или имат непоносимост към биологично лекарствено средство. Приблизително 50% от пациентите са лекувани неуспешно с най-малко 1 предшестваща анти-TNFα терапия (от които 48% първично не са се повлияли), а 17% са имали най-малко 1 терапия с анти-TNFα средство и ведолизумаб.

В UNIFI-I значимо по-голям процент от пациентите са в клинична ремисия в групата, лекувана с устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 8 (Таблица 11). Още на седмица 2, най-ранната планирана визита в проучването, и при всяка визита след това по-голям процент пациенти с устекинумаб нямат ректално кървене или постигат нормална честота на дефекация в сравнение с пациентите на плацебо. Наблюдавани са значими разлики между устекинумаб и плацебо в частичния скор по Мауо и симптоматичната ремисия още на седмица 2.

Ефикасността е по-висока в групата с диференцираната доза (6 mg/kg) в сравнение с групата с доза 130 mg по отношение на избрани крайни точки и поради това диференцираното дозиране се препоръчва като доза за интравенозната индукция.

Таблица 7: Резюме на основните резултати за ефикасност в UNIFI-I (седмица 8)

	Плацебо N = 319	**Препоръчителна доза устекинумаб£ N = 322**
Клинична ремисия*	5%	16%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	9% (15/158)	19% (29/156)[в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия¥	1% (2/161)	13% (21/166)[б]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	0% (0/47)	10% (6/58)[в]
Клиничен отговор§	31%	62%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	35% (56/158)	67% (104/156)[б]
При пациенти с неуспешна биологична терапия¥	27% (44/161)	57% (95/166)[б]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	28% (13/47)	52% (30/58)[в]
Лигавично оздравяване†	14%	27%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	21% (33/158)	33% (52/156)[в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия	7% (11/161)	21% (35/166)[б]
Симптоматична ремисия‡	23%	45%[б]

Комбинирано симптоматична ремисия и лигавично оздравяване[ŧ]	8%	21%[б]

[£] Доза за инфузия на устекинумаб при използване на схема на прилагане въз основа на телесното тегло, указана в *Таблица 1 в КХП на STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор*.

[*] Клиничната ремисия се определя като скор по Mayo ≤ 2 пункта, без индивидуален подскор > 1.

[§] Клиничният отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥ 30% и ≥ 3 пункта, с намаляване спрямо изходното ниво на подскора за ректално кървене ≥ 1 или подскор за ректално кървене 0 или 1.

[¥] Антагонист на TNFα и/или ведолизумаб.

[†] Лигавичното оздравяване се определя като ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1.

[‡] Симптоматичната ремисия се определя като подскор по Mayo за честота на дефекацията 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0.

[ŧ] Комбинацията от симптоматична ремисия и лигавично оздравяване се определя като подскор за честота на дефекацията 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1.

[а] $p < 0,001$

[б] Номинално значимо ($p < 0,001$)

[в] Номинално значимо ($p < 0,05$)

В UNIFI-M са оценени 523 пациенти, постигнали клиничен отговор с еднократно i.v. приложение на устекинумаб в UNIFI-I. Пациентите са рандомизирани за получаване на поддържаща схема с 90 mg устекинумаб подкожно на всеки 8 седмици, 90 mg устекинумаб на всеки 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вижте точка 4.2 на КХП на STELARA инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка).

Значимо по-голям процент пациенти са в клинична ремисия в двете групи, лекувани с устекинумаб, в сравнение с групата с плацебо на седмица 44 (вж. Таблица 12).

Таблица 8: Резюме на основните измерители за ефикасност в UNIFI-M (седмица 44; 52 седмици от започване на индукционната доза)

	Плацебо* **N** = 175	**90 mg устекинумаб през 8 седмици** **N** = 176	**90 mg устекинумаб през 12 седмици** **N** = 172
Клинична ремисия**	24%	44%[а]	38%[б]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	31% (27/87)	48% (41/85)[г]	49% (50/102)[г]
При пациенти с неуспешна биологична терапия[¥]	17% (15/88)	40% (36/91)[в]	23% (16/70)[г]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	15% (4/27)	33% (7/21)[д]	23% (5/22)[д]
Поддържане на клиничен отговор до седмица 44[§]	45%	71%[а]	68%[а]
При пациенти с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия	51% (44/87)	78% (66/85)[в]	77% (78/102)[в]
При пациенти с неуспешна биологична терапия[¥]	39% (34/88)	65% (59/91)[в]	56% (39/70)[г]
При пациенти с неуспешна терапия както с TNF, така и с ведолизумаб	41% (11/27)	67% (14/21)[д]	50% (11/22)[д]
Лигавично оздравяване[†]	29%	51%[а]	44%[б]
Поддържане на клинична ремисия до седмица 44[£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[в]
Клинична ремисия без кортикостероид[€]	23%	42%[а]	38%[б]
Продължителна ремисия[ł]	35%	57%[в]	48%[г]

Симптоматична ремисия‡	45%	68% в	62% г
Комбинирано симптоматична ремисия и лигавично оздравяване⸸	28%	48% в	41% г

* След повлияване от i.v. устекинумаб.

** Клиничната ремисия се определя като скор по Mayo ≤ 2 пункта, без индивидуален подскор > 1.

§ Клиничният отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥ 30% и ≥ 3 пункта, с намаляване спрямо изходното ниво на подскора за ректално кървене ≥ 1 или подскор за ректално кървене 0 или 1.

¥ Антагонист на TNFα и/или ведолизумаб.

† Лигавичното оздравяване се определя като ендоскопски подскор по Mayo 0 или 1.

£ Поддържането на клинична ремисия до седмица 44 е определено като пациенти в клинична ремисия до Седмица 44 сред пациентите в клинична ремисия на изходното ниво на поддържащата фаза.

€ Клиничната ремисия без кортикостероид се определя като пациенти в клинична ремисия, които не получават кортикостероиди на седмица 44.

‖ Продължителната ремисия се определя като частична ремисия по Mayo при ≥ 80% при всички визити преди седмица 44 и частична ремисия по Mayo при последната визита (седмица 44).

‡ Симптоматичната ремисия се определя като подскор по Mayo за честота на дефекацията 0 или 1 и подскор за ректално кървене 0.

⸸ Комбинацията от симптоматична ремисия и лигавично оздравяване се определя като подскор за честота на дефекацията 0 или 1, подскор за ректално кървене 0 и ендоскопски подскор 0 или 1.

а $p < 0,001$

б $p < 0,05$

в Номинално значимо ($p < 0,001$)

г Номинално значимо ($p < 0,05$)

д Без статистическа значимост

Благоприятният ефект на устекинумаб върху клиничния отговор, лигавичното оздравяване и клиничната ремисия е наблюдаван при индукция и поддържащо лечение както при пациентите с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия, така и при пациентите с най-малко една предшестваща неуспешна терапия с антагонист на TNFα, включително при пациенти, които първично не са се повлияли от терапия с антагонист на TNFα. Благоприятен ефект е наблюдаван също и при индукция при пациенти с най-малко една неуспешна предшестваща терапия с антагонист на TNFα и ведолизумаб, но броят на пациентите в тази подгрупа е твърде малък, за да се направят категорични заключения относно благоприятния ефект по време на поддържащата терапия в тази група.

Пациенти, повлияващи се от индукция с устекинумаб на седмица 16
На пациентите, лекувани с устекинумаб, които не са получили отговор на седмица 8 в UNIFI-I, е приложен 90 mg устекинумаб s.c. на седмица 8 (36% от пациентите). От тях 9% от пациентите, които първоначално са рандомизирани за получаване на препоръчителната индукционна доза, постигат клинична ремисия, а 58% постигат клиничен отговор на Седмица 16.

Пациентите без клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 в проучването UNFI-I, но с отговор на седмица 16 (157 пациенти), са включени в нерандомизираната част на UNIFI-M и са продължили да получават поддържаща доза на всеки 8 седмици; повечето от тези пациенти (62%) поддържат отговора, а 30% постигат ремисия на седмица 44.

Продължение на проучването
В UNIFI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. Сред 400-те пациенти, които са включени на и лекувани с устекинумаб на всеки 12 или 8 седмици в продължението на проучването, симптоматичната ремисия обикновено се запазва до 200-та седмица при пациенти, с неуспешна конвенционална (но не и биологична терапия) и тези с неуспешна биологична терапия, включително тези с неуспех както с анти-TNF, така и с ведолизумаб. Сред пациентите, които са получили 4-годишно лечение с устекинумаб и са оценени с помощта на пълния скор по Mayo за поддържане на седмица 200, съответно 74,2% (69/93) и 68,3% (41/60) поддържат заздравяването на лигавицата и клиничната ремисия.

Анализът за безопасност, включващ 457 пациенти (1289,9-пациентогодини), проследени до 220 седмици, показа, че профилът на безопасност между 44 и 220 седмица, е сравним с този, наблюдаван до 44-та седмица.

Не са установени нови съображения за безопасност при това продължение на проучването при пациенти с улцерозен колит, лекувани до 4 години.

Ендоскопско нормализиране
Ендоскопското нормализиране е определено като ендоскопски подскор по Mayo 0 и е наблюдавано още на седмица 8 в UNIFI-I. На седмица 44 от UNIFI-M то се постига при 24% и 29% от пациентите, лекувани с устекинумаб съответно на всеки 12 или 8 седмици, в сравнение с 18% от пациентите в групата с плацебо.

Хистологично и хисто-ендоскопско лигавично оздравяване
Хистологичното оздравяване (определено като неутрофилна инфилтрация в < 5% от криптите, без разрушаване на криптите и без ерозии, улцерации или гранулационна тъкан) е оценявано на седмица 8 в UNIFI-I и на седмица 44 в UNIFI-M. На седмица 8, след еднократна интравенозна индукционна доза, значимо по-голям процент пациенти в групата с препоръчителната доза постигат хистологично оздравяване (36%) в сравнение с пациентите в групата с плацебо (22%). На седмица 44 поддържане на този ефект се наблюдава при значимо повече пациенти с хистологично оздравяване в групите с устекинумаб на всяка12-та седмица (54%) и на всяка 8-ма седмица (59%) в сравнение с плацебо (33%).

Комбинирана крайна точка – хисто-ендоскопско лигавично оздравяване, определено като участници с едновременно лигавично и хистологично оздравяване, е оценена на седмица 8 в UNIFI-I и на седмица 44 в UNIFI-M. Пациентите, получавали устекинумаб в препоръчителната доза, показват значимо подобрение на крайната точка, хисто-ендоскопско лигавично оздравяване на седмица 8, в групата с устекинумаб (18%) в сравнение с групата с плацебо (9%). На седмица 44 поддържане на този ефект се наблюдава при значимо повече пациенти с хисто-ендоскопско лигавично оздравяване в групите с устекинумаб на всяка 12-та седмица (39%) и на всяка 8-ма седмица (46%) в сравнение с плацебо (24%).

Качество на живот, свързано със здравето
Качеството на живот, свързано със здравето, е оценявано чрез Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросниците SF-36 и EuroQoL-5D (EQ-5D).

На седмица 8 в UNIFI-I пациентите, получавали устекинумаб, показват значимо по-голямо и клинично значимо подобрение на общия IBDQ скор, EQ-5D и EQ-5D VAS, и SF-36 Mental Component Summary Score и SF-36 Physical Component Summary Score в сравнение с плацебо. Това подобрение се поддържа при пациентите, лекувани с устекинумаб, в UNIFI-M до седмица 44. Подобрението на качеството на живот, измерено с IBDQ и SF-36, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 200.

Пациентите, получавали устекинумаб, имат значимо по-голямо подобрение на продуктивността при работа, оценено чрез по-голямо намаляване на общото нарушение на работата и на нарушаването на активността, оценени чрез въпросника WPAI-GH, отколкото пациентите, получавали плацебо.

Хоспитализации и операции, свързани с улцерозен колит (УК)
До седмица 8 в UNIFI-I процентът на участниците с хоспитализации, свързани с УК, е значимо по-нисък при участниците в групата с препоръчителната доза устекинумаб (1,6%, 5/322) в сравнение с участниците в групата с плацебо (4,4%, 14/319), като никой от участниците, получавали устекинумаб в препоръчителната индукционна доза, не е подложен на операция, свързана с УК, в сравнение с 0,6% (2/319) от участниците в групата с плацебо.

До седмица 44 в UNIFI-M значимо по-нисък брой хоспитализации, свързани с УК, е наблюдаван при участниците в комбинираната група с устекинумаб (2,0%, 7/348) в сравнение с участниците в групата с плацебо (5,7%, 10/175). Числено по-малък брой участници в групата с устекинумаб (0,6%, 2/348) са подложени на операция, свързана с УК, в сравнение с участниците в групата с плацебо (1,7%, 3/175) до седмица 44.

Имуногенност
По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образуването на антитела срещу устекинумаб е свързано с повишен клирънс на устекинумаб при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит. Не е наблюдавана намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ювенилен идиопатичен артрит. Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация (t_{max}) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата t_{max} на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

Разпределение
Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (Vz) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация
Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

Елиминиране
Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориатичен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

Линейност на дозата
Системната експозиция на устекинумаб (C_{max} и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

Единична срещу многократна доза
Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. При пациенти с псориазис

стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21 μg/ml и 0,26 μg/ml (45 mg) и между 0,47 μg/ml и 0,49 μg/ml (90 mg). Няма очевидно кумулиране в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

При пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит след интравенозна доза ~6 mg/kg се прилага подкожна поддържаща терапия от 90 mg устекинумаб през 8 или 12 седмици, която започва на седмица 8. Концентрация на устекинумаб в стационарно състояние се достига към началото на втората поддържаща доза. При пациенти с болест на Crohn медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние варира от 1,97 μg/ml до 2,24 μg/ml и от 0,61 μg/ml до 0,76 μg/ml за устекинумаб 90 mg съответно през 8 седмици или през 12 седмици. При пациенти с улцерозен колит медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние варира от 2,69 μg/ml до 3,09 μg/ml и от 0,92 μg/ml до 1,19 μg/ml за 90 mg устекинумаб на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици. Най-ниските нива на устекинумаб в стационарно състояние, получени при 90 mg устекинумаб през 8 седмици, са свързани с по-висока честота на клинична ремисия в сравнение с най-ниските нива в стационарно състояние след 90 mg през 12 седмици.

Влияние на теглото върху фармакокинетиката
В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на минимални серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло (≤ 100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориатичен артрит.

Коригиране на честотата на приложение
Въз основа на наблюдаваните данни и популационните ФК анализи при пациенти с болест на Crohn и с улцерозен колит рандомизираните участници, които престанат да се повлияват от лечението, имат по-ниски серумни концентрации на устекинумаб във времето в сравнение с участниците, които не са загубили отговор. При болестта на Crohn коригирането на дозата от 90 mg на всеки 12 седмици на 90 mg на всеки 8 седмици е свързано с повишаване на най-ниските концентрации на устекинумаб, като това се съпътства с повишаване на ефикасността. При улцерозен колит популационен ФК модел показва, че коригирането на дозата от 90 mg на всеки 12 седмици на 8 седмици може да се очаква да доведе до 3-кратно увеличение на най-ниските концентрации на устекинумаб в стационарно състояние. Освен това, въз основа на данни от клиничните изпитвания, при пациенти с улцерозен колит е установена положителна връзка експозиция-отговор между най-ниските концентрации и клиничната ремисия и лигавичното оздравяване.

Специални популации
Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис и улцерозен колит от азиатски и неазиатски произход.

При пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит вариабилността на клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на антителата срещу устекинумаб, докато телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от С-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на

±20% от типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Едновременната употреба на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

Бионаличността на устекинумаб след приложение със спринцовка или предварително напълнена писалка е сравнима.

Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти.

Регулиране на CYP450 ензими
Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е открито проучване фаза 1 за лекарствени взаимодействия CNTO1275CRD1003 за оценка на ефекта на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо прилагане при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (CYP1A2 субстрат), варфарин (CYP2C9 субстрат) омепразол (CYP2C19 субстрат), декстрометорфан (CYP2D6 субстрат) или мидазолам (CYP3A субстрат), когато се използват съпътстващо с устекинумаб при одобрената препоръчителна дозировка при пациенти с болест на Crohn (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на изпитванията за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично антитяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
3 години

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
3 години

Отделните предварително напълнени писалки може да се съхраняват при стайна температура до 30°C за максимум един период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж писалката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете писалката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Ако е необходимо, отделните предварително напълнени писалки може да се съхраняват при стайна температура до 30°C (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
0,5 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип I 1 ml с фиксирана игла от неръждаема стомана, монтирана в предварително напълнена писалка с пасивен предпазител на иглата.
Предпазителят на иглата в долната капачка на предварително напълнената писалка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс).

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип I 1 ml с фиксирана игла от неръждаема стомана, монтирана в предварително напълнена писалка с пасивен предпазител на иглата.
Предпазителят на иглата в долната капачка на предварително напълнената писалка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс).

STELARA се разпространява в опаковка по 1 предварително напълнена писалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената писалка не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако в него се забелязват твърди чужди частици.

Преди прилагане STELARA трябва да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни указания за употреба са предоставени в листовката за пациента.

STELARA не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал в предварително напълнената писалка, не трябва да се използва. STELARA се доставя като стерилна предварително напълнената писалка за еднократна употреба. Предварително напълнената писалка не трябва да се използва повторно. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/08/494/006

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/08/494/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 19 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Нидерландия

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (130 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: EDTA динатриева сол дихидрат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
130 mg/26 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократно приложение.
Интравенозно приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/494/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА (130 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор
устекинумаб
За i.v. приложение след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разклаща.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

130 mg/26 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ФЛАКОНА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
45 mg/0,5 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/494/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

STELARA 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции. Опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
45 mg/0,5 ml
1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура:_____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за един период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/494/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

STELARA 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

STELARA 45 mg инжекция
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции. Опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
90 mg/1 ml
1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура:_____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за един период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/494/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

STELARA 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

STELARA 90 mg инжекция
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

90 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции. Опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
45 mg/0,5 ml
1 предварително напълнена писалка
Предварително напълнена писалка за еднократно приложение

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ОТВОРЕТЕ ТУК
Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура:_____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за един период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/494/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

STELARA 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОТ ВЪТРЕШНАТА СТРАНА НА КАРТОНЕНАТА КУТИЯ



Прочетете изцяло "Указанията за употреба" преди употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

STELARA 45 mg инжекция
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции. Опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
90 mg/1 ml
1 предварително напълнена писалка
Предварително напълнена писалка за еднократно приложение

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ОТВОРЕТЕ ТУК
Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура:_____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за един период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/494/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

STELARA 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОТ ВЪТРЕШНАТА СТРАНА НА КАРТОНЕНАТА КУТИЯ



Прочетете изцяло "Указанията за употреба" преди употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

STELARA 90 mg инжекция
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

90 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

STELARA 130 mg концентрат за инфузионен разтвор
устекинумаб (ustekinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как ще се прилага Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Какво представлява Stelara
Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб”, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори”. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Stelara
Stelara се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца на възраст 2 и повече години
- Умерен до тежък улцерозен колит – при възрастни и деца на възраст 2 и повече години

Болест на Крон
Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

Улцерозен колит
Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате добре или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

Не използвайте Stelara
- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди лечението. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди лечението. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции
Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Stelara. Вижте „Сериозни нежелани рекации” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:
- **Ако някога сте имали алергична реакция към Stelara**. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако имате алергия към алфа-гал или сте диагностицирани със синдром „алфа-гал“** (вид хранителна алергия към някои меса или месни продукти).
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция)** - рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция или ако имате някакви необичайни отвори по кожата (фистули).**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години –** може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти
Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Stelara. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши
Stelara не се препоръчва за употреба при деца с болест на Крон или улцерозен колит под 2 години, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Stelara
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:
- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Stelara по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Stelara, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Stelara в утробата. Данните от употребата на Stelara при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Stelara по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara.
- Stelara може да премине през плацентата в неродено бебе. Ако сте получавали Stelara по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Stelara по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Stelara - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини
Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Stelara съдържа натрий
Stelara съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.
Преди да Ви бъде приложен обаче, Stelara се смесва с разтвор, който съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на натрий.

Stelara съдържа полисорбат 80
Stelara съдържа 10,8 mg полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,40 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия

лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще се прилага Stelara

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на болест на Крон или на улцерозен колит.

Вашият лекар ще Ви приложи Stelara 130 mg концентрат за инфузионен разтвор капково във вената на ръката (интравенозна инфузия) в продължение на най-малко един час. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Stelara се прилага
Вашият лекар ще реши какво количество Stelara трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи
Болест на Крон и улцерозен колит

- Лекарят ще изчисли препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесното Ви тегло.

Вашето телесно тегло	Доза
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- След началната интравенозна доза ще Ви бъде приложена следващата доза 90 mg Stelara чрез инжекция под кожата („подкожно“) след 8 седмици и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло под 40 kg
Болест на Крон и улцерозен колит

- Лекарят ще определи препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесната Ви повърхност (BSA)
- След началната доза Вашият лекар ще определи следващата доза въз основа на Вашата BSA. Ще получите тази доза Stelara след 8 седмици и след това на всеки 12 седмици чрез инжектиране под кожата („подкожно“).

Деца с тегло най-малко 40 kg
Болест на Крон и улцерозен колит

- Лекарят ще определи препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесното Ви тегло.

Вашето телесно тегло	Доза
≥ 40 до ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- След началната интравенозна доза ще получите следващата доза 90 mg Stelara чрез инжектиране под кожата („подкожно“) след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици.

Как се прилага Stelara
Първата доза Stelara за лечение на болест на Крон или улцерозен колит се прилага от лекар капково във вена в ръката (интравенозна инфузия).
Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно прилагането на Stelara.

Ако сте пропуснали да използвате Stelara
Ако сте забравили или сте пропуснали часа си за прилагане на доза, свържете се с Вашия лекар за планиране на нов час.

Ако сте спрели употребата на Stelara
Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции
Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.
- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
  - затруднено дишане или преглъщане
  - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
  - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

Реакции, свързани с инфузията – ако се лекувате за болестта на Крон или за улцерозен колит, първата доза на Stelara ще се приложи капково във вена (интравенозна инфузия). Някои пациенти получават сериозни алергични реакции по време на инфузията.

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.
- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекциите на долните дихателни пътища (гръдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции).

При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:
- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, схованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или объркаост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**:**
- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**:**
- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване, сърбеж, зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптоми на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg
Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stelara

- Stelara 130 mg концентрат за инфузионен разтвор се прилага в болница или клиника и не се налага пациентите да го съхраняват или да боравят с него.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не разклащайте флаконите. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:
- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“).
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване).
- ако продуктът е бил енергично разклатен.
- ако обкатката е счупена.

Stelara е само за еднократна употреба. Разреденият инфузионен разтвор или неизползваният продукт, останал във флакона и в спринцовката, трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stelara
- Активно вещество: устекинумаб. Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml.
- Други съставки: EDTA динатриева сол дихидрат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката
Stelara е бистър, безцветен до бледожълт концентрат за инфузионен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон от 30 ml с единична доза. Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2026.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за разреждане:

STELARA концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разреди и да се подготви от медицински специалист с помощта на асептична техника.

1. За възрастни пациенти и педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, изчислете дозата и броя на необходимите флакони STELARA въз основа на теглото на пациента (вж. точка 4.2, Таблица 1 и Таблица 3 в Кратката характеристика на продукта) или за педиатрични пациенти, които тежат по-малко от 40 kg, изчислете дозата и броя на необходимите флакони въз основа на телесната повърхност на пациента (BSA) (вж. точка 4.2, Таблица 2 в Кратката характеристика на продукта). Всеки флакон STELARA от 26 ml съдържа 130 mg устекинумаб.
2. Изтеглете и изхвърлете от инфузионния сак от 250 ml обем от разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема STELARA, който трябва да се добави (изхвърлете 26 ml натриев хлорид за всеки необходим флакон STELARA, за 2 флакона изхвърлете 52 ml, за 3 флакона изхвърлете 78 ml, за 4 флакона изхвърлете 104 ml).
3. Изтеглете 26 ml STELARA от всеки необходим флакон и ги добавете към инфузионния сак от 250 ml. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Внимателно смесете.
4. При педиатрични пациенти с болестта на Crohn или улцерозен колит с тегло под 40 kg дозата се изчислява въз основа на BSA на пациента като еднократна интравенозна (i.v.) доза STELARA. От инфузионен сак от 100 ml с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) изтеглете и изхвърлете обем, равен на обема STELARA, който ще се добави. Изтеглете необходимия обем STELARA от всеки флакон и го добавете към инфузионния сак от 100 ml. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 100 ml. Смесете внимателно.
5. Преди приложението проверете визуално разредения разтвор. Не го употребявайте, ако се наблюдават визуално непрозрачни частици, промяна на цвета или чужди частици.
6. Приложете разредения разтвор за период от най-малко един час. След като се разреди, прилагането на инфузионният разтвор трябва да се извърши в рамките на осем часа след разреждането в инфузионния сак.
7. Използвайте само набор за инфузия с вграден, стерилен, апирогенен филтър със слабо свързване на протеини (размер на порите 0,2 микрометра).
8. Всеки флакон е само за еднократно приложение и неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Съхранение

Ако е необходимо, разреденият инфузионният разтвор може да се съхранява на стайна температура. Прилагането на инфузионният разтвор трябва да се извърши в рамките на осем часа след разреждането в инфузионния сак. Да не се замразява.

Листовка: информация за потребителя

STELARA 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб (ustekinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или настойник, който ще прилага Stelara на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Какво представлява Stelara
Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб”, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори”. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Stelara
Stelara се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца на възраст 2 и повече години
- Умерен до тежък улцерозен колит – при възрастни и деца на възраст 2 и повече години

Плаков псориазис
„Плаков псориазис” е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Stelara се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит
Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:
- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон
Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

Улцерозен колит
Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате добре или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

Не използвайте Stelara
- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението й.

Следете за сериозни нежелани реакции
Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Stelara. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:
- **Ако някога сте имали алергична реакция към Stelara**. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако имате алергия към алфа-гал или сте диагностицирани със синдром „алфа-гал“** (вид хранителна алергия към някои меса или месни продукти).
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция)** - рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по

незасегнатата кожа.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години –** може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти
Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Stelara. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши
Stelara не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца на възраст под 2 години с болест на Крон или улцерозен колит или при деца на възраст под 18 години с псориатичен артрит, защото не е проучван при тези възрастови групи.

Други лекарства, ваксини и Stelara
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:
- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Stelara по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Stelara, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Stelara в утробата. Данните от употребата на Stelara при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Stelara по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara.
- Stelara може да премине през плацентата в неродените бебе. Ако сте получавали Stelara по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Stelara по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е

ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Stelara - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини
Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Stelara съдържа полисорбат 80
Stelara съдържа 0,02 mg полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Stelara

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболяванията, за които е показано лекарството.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Stelara се прилага
Вашият лекар ще реши какво количество Stelara трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи
Псориазис или псориатичен артрит
- Препоръчителната начална доза е 45 mg Stelara. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон или улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Stelara капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Stelara след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Stelara може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи
Псориазис
- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Stelara, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Ако тежите по-малко от 60 kg, препоръчителната доза е 0,75 mg Stelara на kg телесно тегло.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Stelara.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Stelara.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло под 40 kg
Болест на Крон и улцерозен колит

- По време на лечението Вашият лекар ще определи препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесната Ви повърхност (BSA). Лекарят ще я приложи чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза Вашият лекар ще определи следващата доза въз основа на Вашата BSA. Ще получите тази доза Stelara след 8 седмици и след това на всеки 12 седмици чрез инжектиране под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти след първата инжекция под кожата, Stelara може да се прилага през 8 седмици или през 4 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца с тегло най-малко 40 kg
Болест на Крон и улцерозен колит

- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Stelara чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg Stelara след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).

При някои пациенти 90 mg Stelara може да се прилага през 8 седмици или през 4 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Stelara

- Stelara се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara
Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Stelara
Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Stelara
Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции
Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия

лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
  - затруднено дишане или преглъщане;
  - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж;
  - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекциите на долните дихателни пътища (гръдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, схованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или объркаост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите

някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**:**
- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**:**
- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stelara

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не разклащайте флаконите. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:
- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен;
- ако обкатката е счупена.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал във флакона и в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stelara
- Активно вещество: устекинумаб. Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката
Stelara е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон от 2 ml с единична доза. Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2026.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Указания за приложение

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Stelara. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Stelara с други течности за инжекция.
- Не разклащайте флаконите Stelara. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

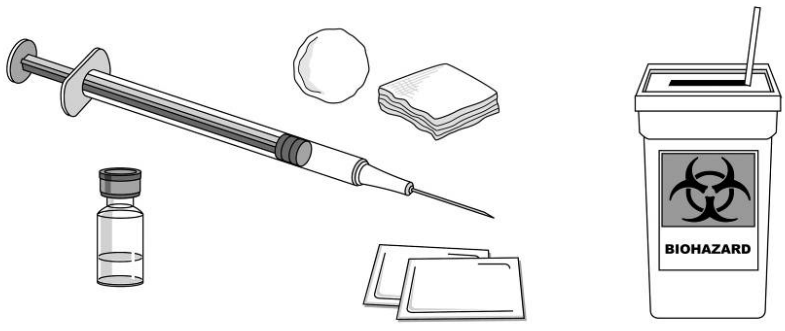
1. Проверете броя на флаконите и подгответе материалите:
Извадете флакона (флаконите) от хладилника. Оставете флакона да престои около половин час. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура).

Проверете флакона (флаконите), за да се уверите, че

- броят на флаконите и количеството на активното вещество в дозова единица са верни
  - Ако Вашата доза е 45 mg или по-малко, ще получите един 45 mg флакон със Stelara.
  - Ако Вашата доза е повече от 45 mg, ще получите два 45 mg флакона със Stelara и ще трябва да си поставите две инжекции. Изберете две различни места на инжектиране (напр. едната инжекция в дясното бедро, а другата – в лявото) и ги направете една след друга. Използвайте нова игла и спринцовка за всяка инжекция.
- това е правилното лекарство
- срокът на годност не е изтекъл
- флаконът не е повреден и обкатката не е счупена
- разтворът във флакона е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен до бледожълт
- разтворът не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици
- разтворът не е замръзнал.

Деца с плаков псориазис с тегло под 60 kg се нуждаят от доза, по-ниска от 45 mg, а деца с болест на Крон или улцерозен колит с тегло под 40 kg се нуждаят от доза по-малка от 90 mg. Уверете се, че знаете точното количество (обем), което трябва да изтеглите от флакона(ите) и вида на спринцовката(ите), необходими за дозиране. Ако не знаете необходимите количество или вид на спринцовката, свържете се с Вашия медицински специалист за допълнителни инструкции.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват спринцовка, игла, антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети (вж. фигура 1).



Фигура 1

2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:
Изберете място за инжектиране (вж. фигура 2)

- Stelara се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място за инжектиране.



Фигура 2

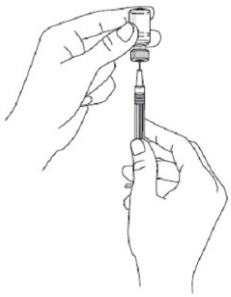
Подгответе мястото за инжектиране
- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Почистете кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

3. Пригответе дозата:
- Отворете капачката на флакона. (вж. фигура 3)



Фигура 3

- Не сваляйте запушалката.
- Почистете запушалката с антисептична марля.
- Поставете флакона върху равна повърхност.
- Вземете спринцовката и отворете капачката на иглата.
- Не докосвайте иглата и не я опирайте в други предмети.
- Вкарайте иглата през гумената запушалка.
- Обърнете флакона и спринцовката надолу.
- Изтеглете буталото на спринцовката, докато не се напълни с количеството течност, както е предписано от Вашия лекар.
- Важно е иглата през цялото време да е в течността. Това предотвратява образуването на въздушни мехурчета в спринцовката. (вж. фигура 4)



Фигура 4

- Извадете иглата от флакона.
- Задръжте спринцовката с иглата нагоре, за да проверите дали в течността няма въздушни мехурчета.
- Ако има мехурчета, потупайте спринцовката леко с пръст, докато изплуват на повърхността. (вж. фигура 5)



Фигура 5

- Тогава натиснете буталото, докато целият въздух (но не и течност) излезе.
- Не поставяйте инжекцията легнала и не опирайте иглата в други предмети.

4. Инжектирайте дозата:
- Леко притиснете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Вкарайте иглата в стиснатата кожа.
- Натиснете буталото с палец така, че да се инжектира цялата течност. Натискайте бавно и равномерно, като едновременно с това леко притискате кожата.
- Когато буталото стигне до края, извадете иглата и пуснете кожата.

5. След инжектиране:
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и задръжте 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. Изхвърляне:
- Използваните спринцовки и игли трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети. За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно иглите и спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Празните флакони, антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.

Листовка: информация за потребителя

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
устекинумаб (ustekinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или настойник, който ще прилага Stelara на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Какво представлява Stelara
Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб”, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори”. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Stelara
Stelara се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца на възраст 2 и повече години
- Умерен до тежък улцерозен колит – при възрастни и деца на възраст 2 и повече години

Плаков псориазис
„Плаков псориазис” е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Stelara се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит
Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:
- Намалят признаците и симптомите на заболяването Ви.
- Подобри физическото Ви състояние.
- Забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон
Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

Улцерозен колит
Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате добре или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

Не използвайте Stelara
- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението й.

Следете за сериозни нежелани реакции
Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Stelara. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:
- **Ако някога сте имали алергична реакция към Stelara**. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако имате алергия към алфа-гал или сте диагностицирани със синдром „алфа-гал“** (вид хранителна алергия към някои меса или месни продукти).
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция)** - рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по

незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към латекс или инжекция Stelara** – опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума, която може да предизвика тежки алергични реакции при хора, чувствителни към латекс. Вижте „Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за признаците на алергична реакция.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти
Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Stelara. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни, или зрителни смущения.

Деца и юноши
Stelara не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца на възраст под 2 години с болест на Крон или улцерозен колит, или при деца на възраст под 18 години с псориатичен артрит, защото не е проучван при тези възрастови групи.

Други лекарства, ваксини и Stelara
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:
- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Stelara по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Stelara, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Stelara в утробата. Данните от употребата на Stelara при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Stelara по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara.

- Stelara може да премине през плацентата в неродените бебе. Ако сте получавали Stelara по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Stelara по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Stelara - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини
Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Stelara съдържа полисорбат 80
Stelara съдържа 0,02 mg полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Stelara

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Stelara.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Stelara се прилага
Вашият лекар ще реши какво количество Stelara трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи
Псориазис или псориатичен артрит
- Препоръчителната начална доза е 45 mg Stelara. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон или улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Stelara капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Stelara след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Stelara може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи
Псориазис
- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Stelara, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Наличен е флакон от 45 mg за деца, които трябва да получат по-малко от цялата доза 45 mg.

- Ако тежите по-малко от 60 kg, препоръчителната доза е 0,75 mg Stelara на kg телесно тегло.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Stelara.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Stelara.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло под 40 kg
Болест на Крон и улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще определи препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесната Ви повърхност (BSA). Лекарят ще я приложи чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза Вашият лекар ще определи следващата доза въз основа на Вашата BSA. Ще получите тази доза Stelara след 8 седмици и след това на всеки 12 седмици чрез инжектиране под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти след първата инжекция под кожата, Stelara може да се прилага през 8 седмици или през 4 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца с тегло най-малко 40 kg
Болест на Крон и улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Stelara чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg Stelara след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Stelara може да се прилага през 8 седмици или през 4 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Stelara
- Stelara се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар, обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara
Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Stelara
Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Stelara
Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции
Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
  - затруднено дишане или преглъщане
  - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
  - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- Инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- Инфекциите на долните дихателни пътища (гръдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- Възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- Херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:
- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, схованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**:**
- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**:**
- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
- образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид).
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg
Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stelara

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки Stelara може също да се съхраняват при стайна температура до 30°C за максимум един период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете спринцовката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:
- След срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“).
- Ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване).
- Ако продуктът е бил енергично разклатен.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stelara
- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката
Stelara е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена спринцовка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2026.

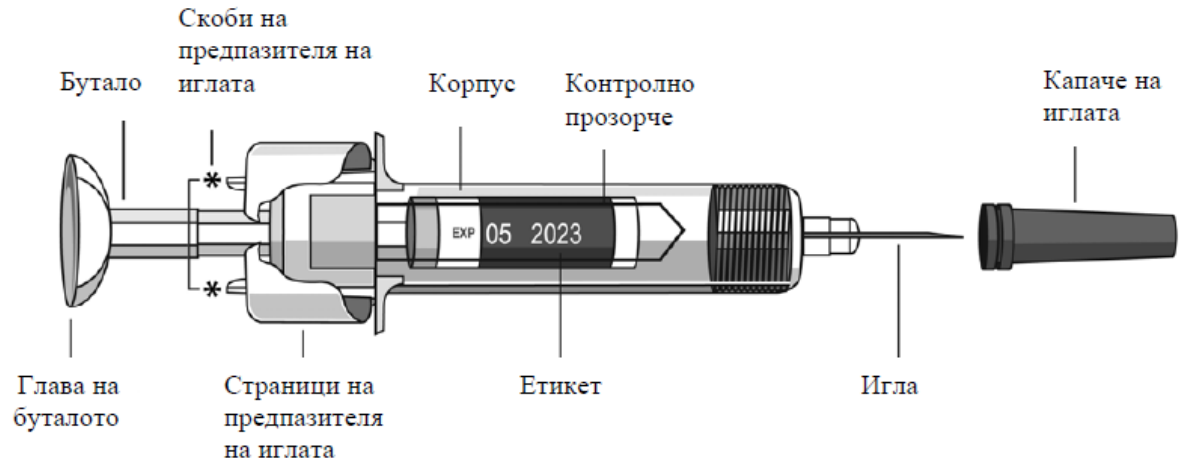
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Указания за приложение

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Stelara. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Stelara с други течности за инжекция.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Stelara. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

На фигура 1 е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

1. Проверете броя на предварително напълнените спринцовки и подгответе материалите:
Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка

- Извадете предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника. Оставете я да престои около половин час извън кутията. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура). Не сваляйте капачката на иглата, докато течността не достигне стайна температура.
- Хванете корпуса на спринцовката така, че покритата с капачка игла да сочи нагоре.
- Не хващайте главата на буталото, буталото, страниците на предпазителя на иглата или капачката на иглата.
- Не издърпвайте буталото.
- Не сваляйте капачката на иглата от спринцовката, докато не прочетете в инструкцията за това.
- Не докосвайте активиращите скоби на предпазителя на иглата (указани със звездичка * на фигура 1), за да избегнете преждевременното покриване на иглата с предпазителя.

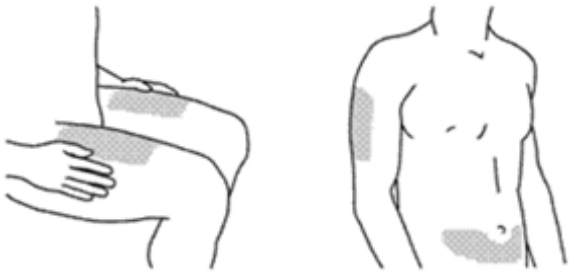
Проверете предварително напълнената спринцовка/спринцовки, за да се уверите, че

- броят на предварително напълнените спринцовки и количеството на активното вещество в дозова единица са верни
  - ако Вашата доза е 45 mg, ще получите една 45 mg предварително напълнена спринцовка Stelara;
  - ако Вашата доза е 90 mg, ще получите две 45 mg предварително напълнени спринцовки Stelara и ще трябва да си поставите две инжекции. Изберете две различни места на инжектиране (например едната инжекция в дясното бедро, а другата – в лявото) и ги направете една след друга;
- това е правилното лекарство;

- срокът на годност не е изтекъл;
- предварително напълнената спринцовка не е повредена;
- разтворът в спринцовката е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен до бледо жълт;
- разтворът в спринцовката не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици;
- разтворът в спринцовката не е замръзнал.

Съберете всички материали, от които се нуждаете и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети.

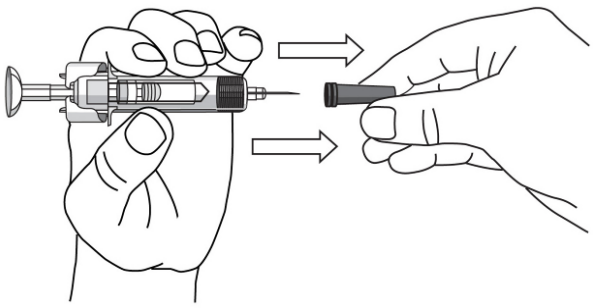
2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:
Изберете място за инжектиране (вж. фигура 2)
- Stelara се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място за инжектиране.



Фигура 2

Подгответе мястото за инжектиране
- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Почистете кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

3. Свалете капачката на иглата (вж. фигура 3):
- Капачката на иглата **не** трябва да се сваля, докато не сте готови да инжектирате дозата.
- Вземете предварително напълнената спринцовка и хванете корпуса ѝ с една ръка.
- Рязко издърпайте капачката на иглата в права посока и я изхвърлете. Докато правите това, не докосвайте буталото.

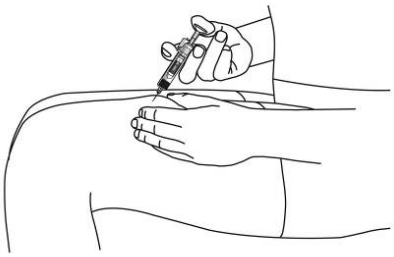


Фигура 3

- Може да забележите въздушен мехур в предварително напълнената спринцовка или капка течност на върха на иглата. Това е нормално и не е необходимо да се отстраняват.

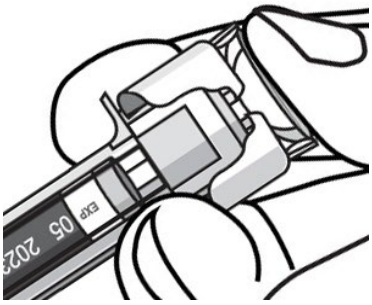
- Не докосвайте иглата и не я допирайте в други повърхности.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изтървете с отворена игла. Ако това се случи, се свържете с Вашия лекар или фармацевт.
- Инжектирайте дозата веднага, щом свалите капачката на иглата.

4. Инжектирайте дозата:
- Хванете предварително напълнената спринцовка между средния пръст и показалеца на едната ръка и поставете палеца си върху главата на буталото, а с другата ръка леко стиснете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Не издърпвайте буталото.
- С едно бързо движение вкарайте иглата в кожата, докъдето може (вж. фигура 4).



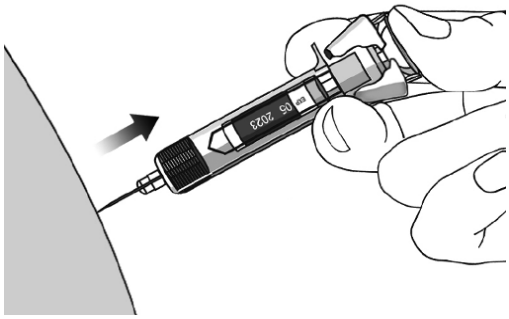
Фигура 4

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото, докато главата му достигне между страниците на предпазителя на иглата (вж. фигура 5).



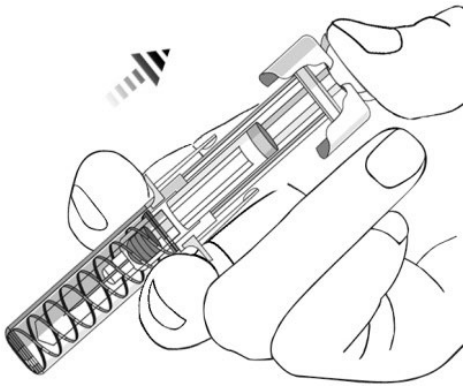
Фигура 5

- Когато буталото стигне до края, не отпускайте натиска върху главата му, извадете иглата и пуснете кожата (вж. фигура 6).



Фигура 6

- Бавно отстранете палеца си от главата на буталото, за да позволите на празната спринцовка да се придвижи нагоре, докато цялата игла се покрие с предпазителя, както е показано на фигура 7:



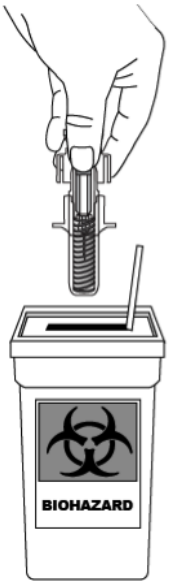
Фигура 7

5. След инжектиране:

- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и задръжте 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. Изхвърляне:

- Използваните спринцовки трябва да се поставят в непробиваем контейнер, като контейнера за остри предмети (вж. фигура 8). За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.



Фигура 8

Листовка: информация за потребителя

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
устекинумаб (ustekinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или настойник, който ще прилага Stelara на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Какво представлява Stelara
Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб”, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори”. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Stelara
Stelara се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца на възраст 2 и повече години
- Умерен до тежък улцерозен колит – при възрастни и деца на възраст 2 и повече години

Плаков псориазис
„Плаков псориазис” е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Stelara се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит
Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:
- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон
Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

Улцерозен колит
Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате добре или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

Не използвайте Stelara
- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението й.

Следете за сериозни нежелани реакции
Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Stelara. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:
- **Ако някога сте имали алергична реакция към Stelara**. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако имате алергия към алфа-гал или сте диагностицирани със синдром „алфа-гал“** (вид хранителна алергия към някои меса или месни продукти).
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция)** - рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по

незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към латекс или инжекция Stelara** – опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума, която може да предизвика тежки алергични реакции при хора, чувствителни към латекс. Вижте „Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за признаците на алергична реакция.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти
Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Stelara. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши
Stelara не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца на възраст под 2 години с болест на Крон или улцерозен колит, или при деца на възраст под 18 години с псориатичен артрит, защото не е проучван при тези възрастови групи.

Други лекарства, ваксини и Stelara
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:
- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Stelara по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Stelara, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през дванадесет шест месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Stelara в утробата. Данните от употребата на Stelara при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Stelara по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara.

- Stelara може да премине през плацентата в неродените бебе. Ако сте получавали Stelara по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Stelara по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Stelara - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини
Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Stelara съдържа полисорбат 80
Stelara съдържа 0,04 mg полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Stelara

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Stelara.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Stelara се прилага
Вашият лекар ще реши какво количество Stelara трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи
Псориазис или псориатичен артрит
- Препоръчителната начална доза е 45 mg Stelara. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон или улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Stelara капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Stelara след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Stelara може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи
Псориазис
- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Stelara, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Наличен е флакон от 45 mg за деца, които трябва да получат по-малко от цялата доза 45 mg.

- Ако тежите по-малко от 60 kg, препоръчителната доза е 0,75 mg Stelara на kg телесно тегло.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Stelara.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Stelara.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло под 40 kg
Болест на Крон и улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще определи препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесната Ви повърхност (BSA). Лекарят ще я приложи чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза Вашият лекар ще определи следващата доза въз основа на Вашата BSA. Ще получите тази доза Stelara след 8 седмици и след това на всеки 12 седмици чрез инжектиране под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти след първата инжекция под кожата доза Stelara може да се прилага през 8 седмици или през 4 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца с тегло най-малко 40 kg
Болест на Крон и улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Stelara чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg Stelara след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Stelara може да се прилага през 8 седмици или през 4 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Stelara
- Stelara се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara
Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Stelara
Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Stelara
Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции
Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.
- Сериозните алергични реакции („анафилаксия") са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
  - затруднено дишане или преглъщане
  - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
  - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.
- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекциите на долните дихателни пътища (гръдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:
- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, схованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на

инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**:**
- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**:**
- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, люпещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg
Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stelara

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки Stelara може също да се съхраняват при стайна температура до 30°C за максимум един период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете спринцовката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:
- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stelara
- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.
- Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката
Stelara е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена спринцовка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2026.

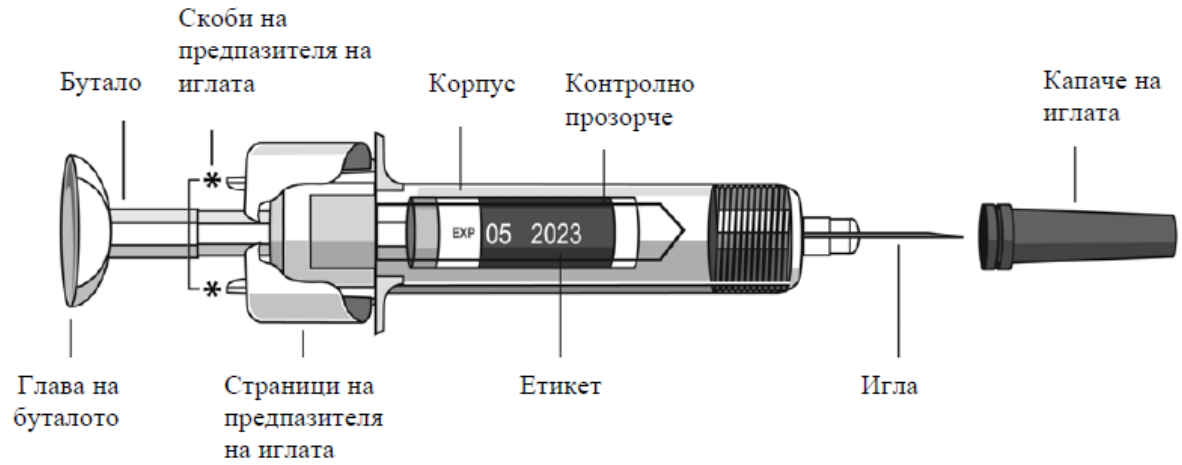
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Указания за приложение

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Stelara. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Stelara с други течности за инжекция.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Stelara. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

На фигура 1 е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

1. Проверете броя на предварително напълнените спринцовки и подгответе материалите:
Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка:

- Извадете предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника. Оставете я да престои около половин час извън кутията. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура). Не сваляйте капачката на иглата докато течността не достигне стайна температура.
- Хванете корпуса на спринцовката така, че покритата с капачка игла да сочи нагоре.
- Не хващайте главата на буталото, буталото, страниците на предпазителя на иглата или капачката на иглата.
- Не издърпвайте буталото.
- Не сваляйте капачката на иглата от спринцовката, докато не прочетете в инструкцията за това.
- Не докосвайте активиращите скоби на предпазителя на иглата (указани със звездичка * на фиг. 1), за да избегнете преждевременното покриване на иглата с предпазителя.

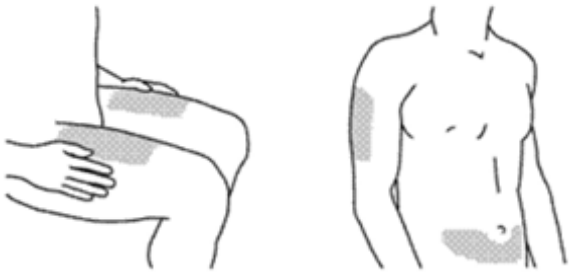
Проверете предварително напълнената спринцовка/спринцовки, за да се уверите, че:

- броят на предварително напълнените спринцовки и количеството на активното вещество в дозова единица са верни:
  - ако Вашата доза е 90 mg, ще получите една 90 mg предварително напълнена спринцовка Stelara;
- това е правилното лекарство;
- срокът на годност не е изтекъл;
- предварително напълнената спринцовка не е повредена;
- разтворът в спринцовката е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен до бледо жълт;

- разтворът в спринцовката не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици;
- разтворът в спринцовката не е замръзнал.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети.

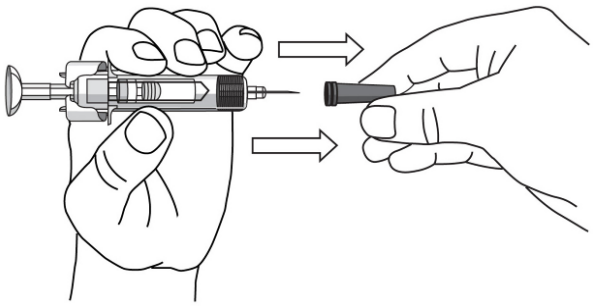
2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:
Изберете място за инжектиране (вж. фигура 2)
- Stelara се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място за инжектиране.



Фигура 2

Подгответе мястото за инжектиране
- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Почистете кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

3. Свалете капачката на иглата (вж. фигура 3):
- Капачката на иглата не трябва да се сваля, докато не сте готови да инжектирате дозата.
- Вземете предварително напълнената спринцовка и хванете корпуса ѝ с една ръка.
- Рязко издърпайте капачката на иглата в права посока и я изхвърлете. Докато правите това, не докосвайте буталото.

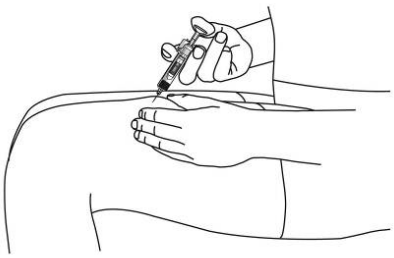


Фигура 3

- Може да забележите въздушен мехур в предварително напълнената спринцовка или капка течност на върха на иглата. Това е нормално и не е необходимо да се отстраняват.
- Не докосвайте иглата и не я допирайте в други повърхности.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изтървете с отворена игла. Ако това се случи, се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

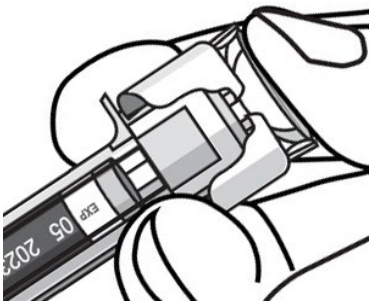
- Инжектирайте дозата веднага, щом свалите капачката на иглата.

4. Инжектирайте дозата:
- Хванете предварително напълнената спринцовка между средния пръст и показалеца на едната ръка и поставете палеца си върху главата на буталото, а с другата ръка леко стиснете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Не издърпвайте буталото.
- С едно бързо движение вкарайте иглата в кожата, докъдето може (вж. фигура 4).



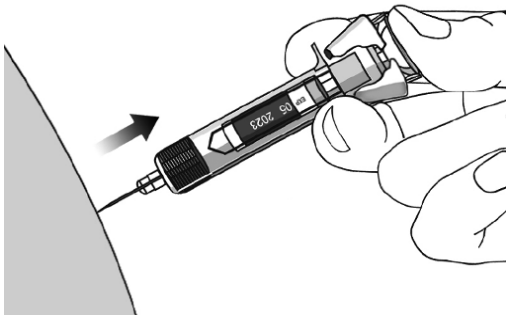
Фигура 4

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото, докато главата му достигне между страниците на предпазителя на иглата (вж. фигура 5).

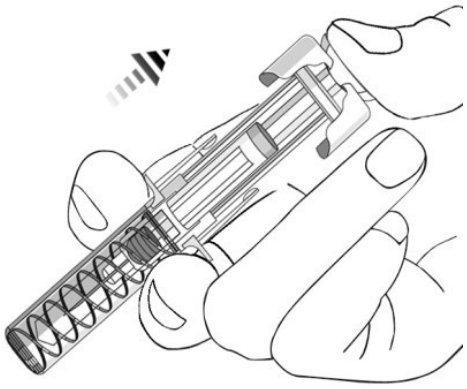


Фигура 5

- Когато буталото стигне до края, не отпускайте натиска върху главата му, извадете иглата и пуснете кожата (вж. фигура 6).



Фигура 6
- Бавно отстранете палеца си от главата на буталото, за да позволите на празната спринцовка да се придвижи нагоре, докато цялата игла се покрие с предпазителя, както е показано на фигура 7:



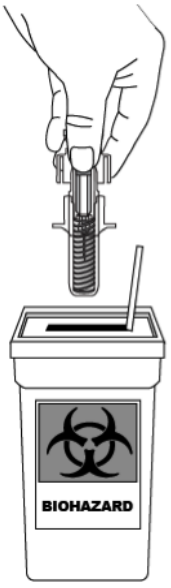
Фигура 7

5. След инжектиране:

- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и задръжте 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. Изхвърляне:

- Използваните спринцовки трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети (вж. фигура 8). За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.



Фигура 8

Листовка: информация за потребителя

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
устекинумаб (ustekinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Какво представлява Stelara
Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб”, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори”. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Stelara
Stelara, приложена с използването на предварително напълнена писалка, се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Плаков псориазис - при възрастни
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни
- Умерен до тежък улцерозен колит – при възрастни

Плаков псориазис
„Плаков псориазис” е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara, приложена с използването на предварително напълнена писалка, се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит
Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон
Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

Улцерозен колит
Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате добре или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

Не използвайте Stelara
- Ако сте алергични към устекинумаб или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна инфекция, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението й.

Следете за сериозни нежелани реакции
Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Stelara. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:
- **Ако някога сте имали алергична реакция към Stelara**. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако имате алергия към алфа-гал или сте диагностицирани със синдром „алфа-гал“** (вид хранителна алергия към някои меса или месни продукти).
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция)** - рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към латекс или инжекция Stelara** – опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума, която може да предизвика тежки алергични реакции при хора, чувствителни към латекс. Вижте

„Следете за сериозни нежелани рекации” в точка 4 за признаците на алергична реакция.

- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти
Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Stelara. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши
Stelara предварително напълнена писалка не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години с псориазис, болест на Крон или улцерозен колит, защото не е проучван при тази възрастова група. Вместо това при деца на възраст 6 или повече години и юноши с псориазис трябва да се използва предварително напълнена спринцовка или флакон. Вместо това при деца с болест на Крон или улцерозен колит на възраст 2 и повече години трябва да се използва инфузионен разтвор, флакон или предварително напълнена спринцовка.

Stelara не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години с псориатичен артрит, или при деца на възраст под 6 години с псориазис, или при деца на възраст под 2 години с болест на Крон или улцерозен колит, защото не е проучван при тези възрастови групи.

Други лекарства, ваксини и Stelara
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Stelara по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Stelara, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Stelara в утробата. Данните от употребата на Stelara при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Stelara по време на бременност.

- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara.
- Stelara може да премине през плацентата в неродените бебе. Ако сте получавали Stelara по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Stelara по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Stelara - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини
Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Stelara съдържа полисорбат 80
Stelara съдържа 0,02 mg полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Stelara

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Stelara.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Stelara се прилага
Вашият лекар ще реши какво количество Stelara трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи
Псориазис или псориатичен артрит
- Препоръчителната начална доза е 45 mg Stelara. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон или улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Stelara капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Stelara след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Stelara може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Stelara
- Stelara се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар, обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.

- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara
Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Stelara
Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Stelara
Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции
Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.
- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
  - затруднено дишане или преглъщане
  - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
  - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.
- Инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- Инфекциите на долните дихателни пътища (гръдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- Възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- Херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:
- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, схованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или объркаост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Люпене на кожата – интензивното зачервяване и люпене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**:**
- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**:**
- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна

- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
- образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид).
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg
Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stelara

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени писалки Stelara може също да се съхраняват при стайна температура до 30°C за максимум един период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж писалката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете писалката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнената писалка. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:
- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“);

- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в писалката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stelara
- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката
Stelara е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена писалка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

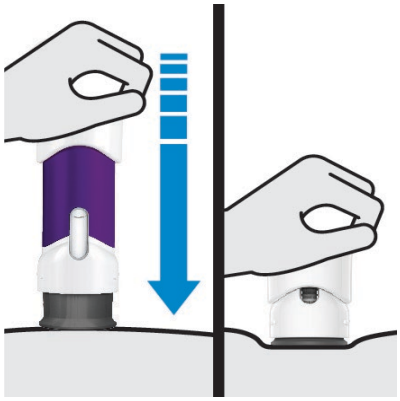
Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2026.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Указания за употреба
Stelara
(устекинумаб)
инжекция за подкожно приложение
предварително напълнена писалка



Настоящите "Указания за употреба" съдържат информация за това как да си инжектирате Stelara.

Важно
Stelara се предлага в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, съдържаща една доза 45 mg или една доза 90 mg.

По време на инжектирането натиснете дръжката докрай надолу, докато престане да се вижда лилавото тяло, за да инжектирате пълната доза. НЕ ВДИГАЙТЕ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА по време на инжектирането! Ако го направите, предварително напълнената писалка ще се заключи и няма да получите пълната доза.

Ако Вашият лекар реши, че Вие или обгрижващото Ви лице може да поставяте инжекциите си Stelara у дома, трябва да получите обучение за правилния начин за подготовка и инжектиране на Stelara с помощта на предварително напълнената писалка. **Не се опитвайте да се инжектирате сами, докато не бъдете обучени от Вашия лекар.**

Всяка предварително напълнена писалка може да се използва само веднъж. Изхвърлете я (вижте Стъпка 3) след употреба, дори ако в нея е останало лекарство.

Не използвайте повторно предварително напълнената писалка.

Прочетете тези "Указания за употреба" преди да използвате предварително напълнената писалка Stelara и всеки път, когато получавате нова предварително напълнена писалка. Възможно е да има нова информация. Тази листовка не замества разговора с Вашия лекар относно Вашето заболяване или лечение.

Ако не можете да си поставите сами инжекцията:
- помолете Вашия лекар или медицинска сестра да Ви помогнат или
- помолете някой, който е обучен от лекар или медицинска сестра, да Ви поставя инжекциите.

За да се намали рискът от случайно убождане с игла, всяка предварително напълнена писалка има предпазител за иглата, който автоматично покрива иглата и се заключва, след като сте поставили инжекцията и инжекторът е вдигнат. Не повдигайте предварително напълнената писалка по време на инжектиране, докато инжекцията не приключи.

Предпазителят на иглата в долната капачка на предварително напълнената писалка съдържа латекс. **Не пипайте предпазителя на иглата, ако сте алергични към латекс.**
Моля, прочетете внимателно и листовката преди да започнете инжектирането и обсъдете всички въпроси, които може да имате, с Вашия лекар или медицинска сестра.



Информация за съхранение
Съхранявайте в хладилник на температура от 2° до 8°C. Ако е необходимо, съхранявайте на стайна температура до 30°C за период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка. **Не връщайте в хладилника**, след като сте съхранявали на стайна температура.

Не замразявайте предварително напълнената писалка.

Съхранявайте предварително напълнената писалка и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Не разклащайте предварително напълнената писалка. Разклащането може да повреди лекарството Stelara. Ако предварително напълнената писалка е била разклатена, не я използвайте. Вземете нова предварително напълнена писалка.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в оригиналната картонена опаковка, за да я предпазите от светлина и физическо увреждане.



Имате нужда от помощ?
Обадете се на Вашия лекар, за да обсъдите всички въпроси, които може да имате. За допълнителна помощ или за да споделите мнението си, вижте листовката за информация за контакт с локалния представител.

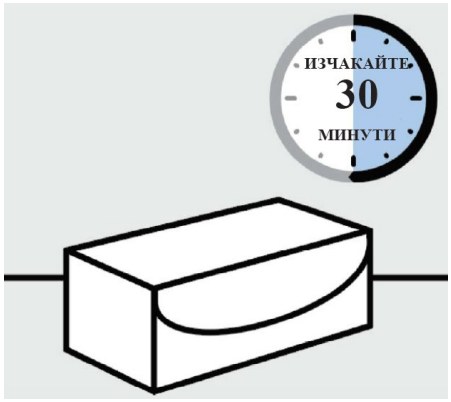
Части на предварително напълнена писалка инжектор



Пригответе следните материали.
Предоставени в опаковката:
- **Предварително напълнена писалка** инжектор

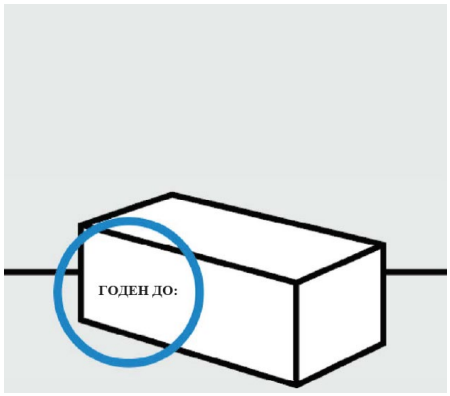
Не са предоставени в опаковката:
- **Тампон със спирт**
- **Парчета памук или марля**
- **Адхезивна превръзка**
- **Контейнер за остри предмети** (Вижте Стъпка 3)

1. Подготовка на Stelara за инжектиране

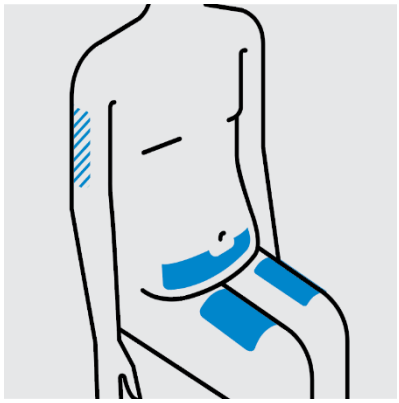


Вземете картонената(ите) опаковка(и)
Ако е(са) съхранявана(и) в хладилник, извадете картонената(ите) опаковка(и) с предварително напълнената писалка от хладилника и я(ги) поставете на равна повърхност.
Оставете **на стайна температура за най-малко 30 минути** преди употреба.
Не затопляйте по никакъв друг начин.

Ако Вашата доза е 45 mg, ще получите една предварително напълнена писалка от 45 mg.
Ако дозата Ви е 90 mg, ще получите една от 90 mg или две от 45 mg предварително напълнени писалки. Ако получите две предварително напълнени писалки от 45 mg, следвайте Стъпки 1-3 и за двете инжекции.
Изберете различно място за инжектиране на втората инжекция.



Проверете датата на изтичане на срока на годност („Годен до:“) и запечатването на картонената(ите) опаковка(и)
Не използвайте предварително напълнената писалка, ако запечатването на картонената опаковка е нарушено или ако срокът на годност е изтекъл.
Не използвайте предварително напълнената писалка, ако е била съхранявана на стайна температура за повече от 30 дни или ако е била съхранявана на температура над 30°C. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.

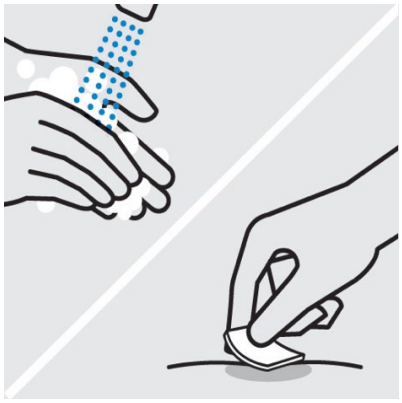


Изберете място за инжектиране
Изберете един от следните участъци за инжектиране:
- Предната част на бедрата
- Долната част на корема, с изключение на 5-сантиметровата зона точно около пъпа

Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва също:
- задната част на мишниците

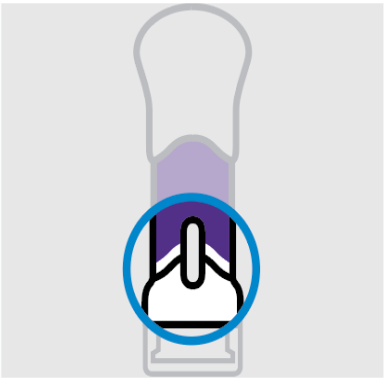
Не инжектирайте в кожа, която е чувствителна, насинена, зачервена или втвърдена.

Използвайте различно място за инжектиране при всяко инжектиране.



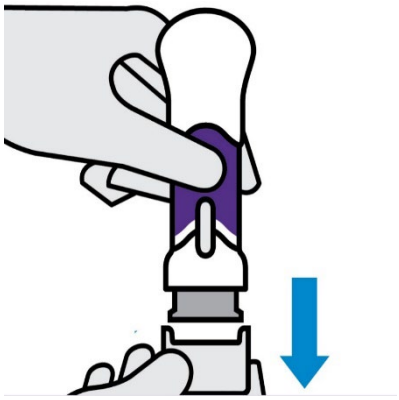
Измийте ръцете си
Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

Почистете мястото на инжектиране
Избършете избраното от Вас място за инжектиране с тампон със спирт и го оставете да изсъхне.
Не докосвайте, не вейте и не духайте върху мястото на инжектиране, след като сте го почистили.

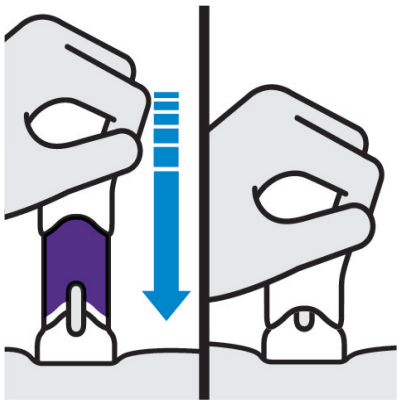


Проверете течността в прозорчето
Изберете добре осветена, чиста и равна работна повърхност.
Извадете предварително напълнената писалка от картонената опаковка и проверете за повреда.
Проверете течността в прозорчето. Тя трябва да бъде **прозрачна до леко опалесцентна** и **безцветна до бледожълта** и може да съдържа **малки бели или прозрачни частици** и **едно или повече въздушни мехурчета**. Това е нормално.
Не инжектирайте, ако течността е замръзнала, мътна, с променен цвят или съдържа големи частици. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.

2. Инжектиране на Stelara



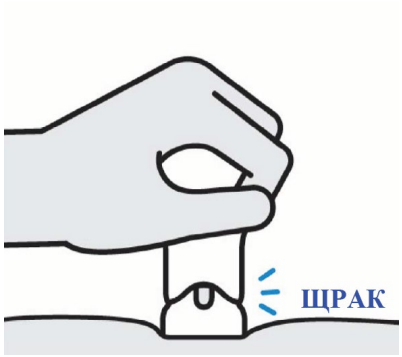
Издърпайте долната капачка
Дръжте ръцете си далеч от предпазителя на иглата, след като свалите капачката. Нормално е да видите няколко капки течност.
Инжектирайте Stelara в рамките на 5 минути след отстраняване на капачката.
Не поставяйте капачката обратно. Това може да доведе до увреждане на иглата.
Не използвайте предварително напълнената писалка, ако тя бъде изпусната след отстраняване на капачката. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.



Поставете направо върху кожата. Натиснете дръжката докрай надолу, докато престане да се вижда лилавото тяло.

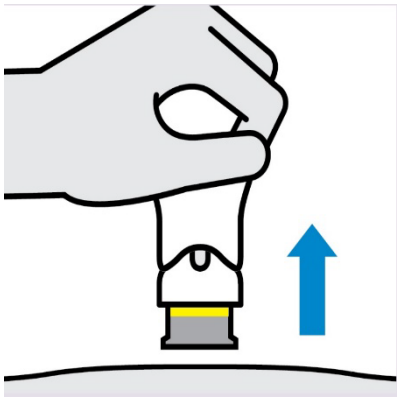
НЕ ВДИГАЙТЕ НАПЪЛНЕНАТА ПРЕДВАРИТЕЛНО ПИСАЛКА по време на инжектирането!
Ако го направите, предпазителят на иглата ще се заключи, като се появи жълта лента, и няма да получите пълната доза.

Може да чуете щракване, когато инжектирането започне. Продължете да натискате.
Ако усетите съпротивление, продължете да натискате. Това е нормално.
Лекарството се инжектира, докато натискате. Правете това със скорост, която е удобна за Вас.



Уверете се, че инжектирането е завършено
Инжектирането е завършено, когато:

- **Лилавото тяло не се вижда.**
- Вече не можете да натискате дръжката надолу.
- Може да чуете щракване.

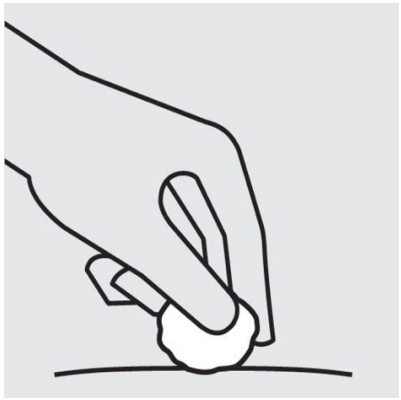


Вдигнете право нагоре
Жълтата лента показва, че предпазителят на иглата е заключен на място.

3. След инжектирането



Изхвърлете предварително напълнената писалка
Веднага след употреба поставете използваната предварително напълнена писалка в контейнер за изхвърляне на остри предмети.
Не изхвърляйте предварително напълнените писалки в контейнера за битови отпадъци.
Не рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.



Проверете мястото на инжектиране
Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално. Притиснете парче памук или марля към мястото на инжектиране, докато кървенето спре.
Не разтривайте мястото на инжектиране.
Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с превръзка.

Ако получите две предварително напълнени писалки от 45 mg за доза 90 mg, повторете Стъпки 1-3 с втората предварително напълнена писалка. **Изберете друго място за инжектиране на втората инжекция**.

Листовка: информация за потребителя

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
устекинумаб (ustekinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Какво представлява Stelara
Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб”, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори”. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Stelara
Stelara, приложена с използването на предварително напълнена писалка, се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни
- Умерен до тежък улцерозен колит – при възрастни

Плаков псориазис
„Плаков псориазис” е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara, приложена с използването на предварително напълнена писалка, се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит
Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон
Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

Улцерозен колит
Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате добре или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Stelara за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

Не използвайте Stelara
- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението й.

Следете за сериозни нежелани реакции
Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Stelara. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:
- **Ако някога сте имали алергична реакция към Stelara**. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако имате алергия към алфа-гал или сте диагностицирани със синдром „алфа-гал“** (вид хранителна алергия към някои меса или месни продукти).
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция)** - рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към латекс или инжекция Stelara** – опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума, която може да предизвика тежки алергични реакции при хора, чувствителни към латекс. Вижте

„Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за признаците на алергична реакция.

- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люспещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти
Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Stelara. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши
Stelara предварително напълнена писалка не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години с псориазис, болест на Крон или улцерозен колит, защото не е проучван при тази възрастова група. Вместо това при деца на възраст 6 или повече години и юноши с псориазис трябва да се използва предварително напълнена спринцовка или флакон. Вместо това при деца на възраст 2 и повече години с болест на Крон или улцерозен колит трябва да се използва инфузионен разтвор, флакон или предварително напълнена спринцовка .

Stelara не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години с псориатичен артрит, или при деца на възраст под 6 години с псориазис, или при деца на възраст под 2 години с болест на Крон или улцерозен колит, защото не е проучван при тези възрастови групи.

Други лекарства, ваксини и Stelara
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Stelara по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Stelara, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Stelara в утробата. Данните от употребата на Stelara при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Stelara по време на бременност.

- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara.
- Stelara може да премине през плацентата в неродените бебе. Ако сте получавали Stelara по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Stelara по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Stelara по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Stelara - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини
Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Stelara съдържа полисорбат 80
Stelara съдържа 0,04 mg полисорбат 80 (E433) във всяка доза, която е еквивалентна на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Stelara

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Stelara.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Stelara се прилага
Вашият лекар ще реши какво количество Stelara трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи
Псориазис или псориатичен артрит
- Препоръчителната начална доза е 45 mg Stelara. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон или улцерозен колит
- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Stelara капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Stelara след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Stelara може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Stelara
- Stelara се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.

- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara
Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Stelara
Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Stelara
Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции
Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.
- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
  - затруднено дишане или преглъщане
  - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
  - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.
- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекциите на долните дихателни пътища (гръдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:
- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, схованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или объркаост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Люпене на кожата – интензивното зачервяване и люпене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**:**
- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**:**
- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна

- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg
Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stelara

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени писалки Stelara може също да се съхраняват при стайна температура до 30°C за максимум един период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж писалката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете писалката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнената писалка. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:
- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“);

- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в писалката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stelara
- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.
- Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката
Stelara е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена писалка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

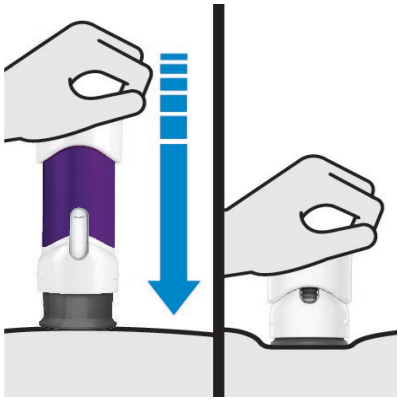
Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2026.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Указания за употреба
Stelara
(устекинумаб)
инжекция за подкожно приложение
предварително напълнена писалка



Настоящите "Указания за употреба" съдържат информация за това как да си инжектирате Stelara.

Важно
Stelara се предлага в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, съдържаща една доза 45 mg или една доза 90 mg.

По време на инжектирането натиснете дръжката докрай надолу, докато престане да се вижда лилавото тяло, за да инжектирате пълната доза. НЕ ВДИГАЙТЕ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА по време на инжектирането! Ако го направите, предварително напълнената писалка ще се заключи и няма да получите пълната доза.

Ако Вашият лекар реши, че Вие или обгрижващото Ви лице може да поставяте инжекциите си Stelara у дома, трябва да получите обучение за правилния начин за подготовка и инжектиране на Stelara с помощта на предварително напълнената писалка. **Не се опитвайте да се инжектирате сами, докато не бъдете обучени от Вашия лекар.**

Всяка предварително напълнена писалка може да се използва само веднъж. Изхвърлете я (вижте Стъпка 3) след употреба, дори ако в нея е останало лекарство.

Не използвайте повторно предварително напълнената писалка.

Прочетете тези "Указания за употреба" преди да използвате предварително напълнената писалка Stelara и всеки път, когато получавате нова предварително напълнена писалка. Възможно е да има нова информация. Тази листовка не замества разговора с Вашия лекар относно Вашето заболяване или лечение.

Ако не можете да си поставите сами инжекцията:
- помолете Вашия лекар или медицинска сестра да Ви помогнат или
- помолете някой, който е обучен от лекар или медицинска сестра, да Ви поставя инжекциите.

За да се намали рискът от случайно убождане с игла, всяка предварително напълнена писалка има предпазител за иглата, който автоматично покрива иглата и се заключва, след като сте поставили инжекцията и инжекторът е вдигнат. Не повдигайте предварително напълнената писалка по време на инжектиране, докато инжекцията не приключи.

Предпазителят на иглата в долната капачка на предварително напълнената писалка съдържа латекс. **Не пипайте предпазителя на иглата, ако сте алергични към латекс.**
Моля, прочетете внимателно и листовката преди да започнете инжектирането и обсъдете всички въпроси, които може да имате, с Вашия лекар или медицинска сестра.



Информация за съхранение
Съхранявайте в хладилник на температура от 2° до 8°C. Ако е необходимо, съхранявайте на стайна температура до 30°C за период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка. **Не връщайте в хладилника**, след като сте съхранявали на стайна температура.

Не замразявайте предварително напълнената писалка.

Съхранявайте предварително напълнената писалка и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Не разклащайте предварително напълнената писалка. Разклащането може да повреди лекарството Stelara. Ако предварително напълнената писалка е била разклатена, не я използвайте. Вземете нова предварително напълнена писалка.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в оригиналната картонена опаковка, за да я предпазите от светлина и физическо увреждане.



Имате нужда от помощ?
Обадете се на Вашия лекар, за да обсъдите всички въпроси, които може да имате. За допълнителна помощ или за да споделите мнението си, вижте листовката за информация за контакт с локалния представител.

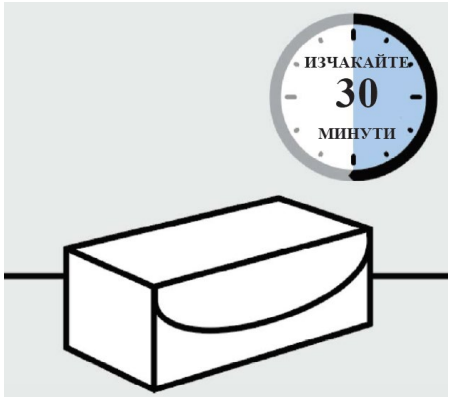
Части на предварително напълнена писалка инжектор



Пригответе следните материали.
Предоставени в опаковката:
- **Предварително напълнена писалка инжектор**

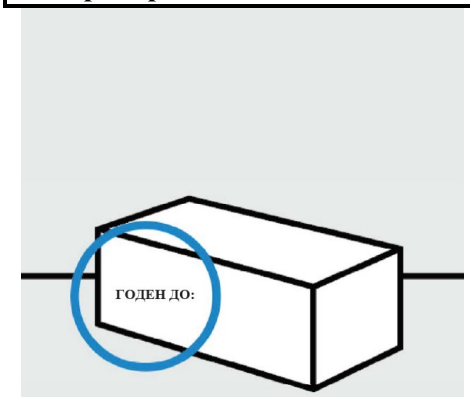
Не са предоставени в опаковката:
- **Тампон със спирт**
- **Парчета памук или марля**
- **Адхезивна превръзка**
- **Контейнер за остри предмети** (Вижте Стъпка 3)

1. Подготовка на Stelara за инжектиране

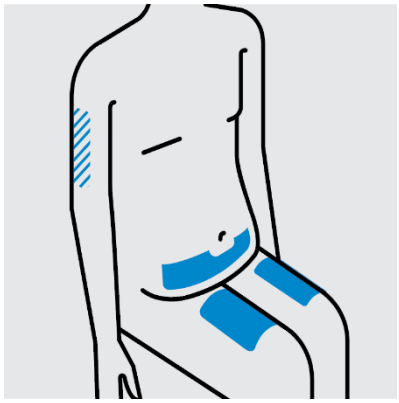


Вземете картонената(ите) опаковка(и)
Ако е(са) съхранявана(и) в хладилник, извадете картонената(ите) опаковка(и) с предварително напълнената писалка от хладилника и я(/ги) поставете на равна повърхност.
Оставете **на стайна температура за най-малко 30 минути** преди употреба.
Не затопляйте по никакъв друг начин.

Ако Вашата доза е 45 mg, ще получите една предварително напълнена писалка от 45 mg.
Ако дозата Ви е 90 mg, ще получите една от 90 mg или две от 45 mg предварително напълнени писалки. Ако получите две предварително напълнени писалки от 45 mg, следвайте Стъпки 1-3 и за двете инжекции.
Изберете различно място за инжектиране на втората инжекция.



Проверете датата на изтичане на срока на годност („Годен до:“) и запечатването на картонената(ите) опаковка(и)
Не използвайте предварително напълнената писалка, ако запечатването на картонената опаковка е нарушено или ако срокът на годност е изтекъл.
Не използвайте предварително напълнената писалка, ако е била съхранявана на стайна температура за повече от 30 дни или ако е била съхранявана на температура над 30°C. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.

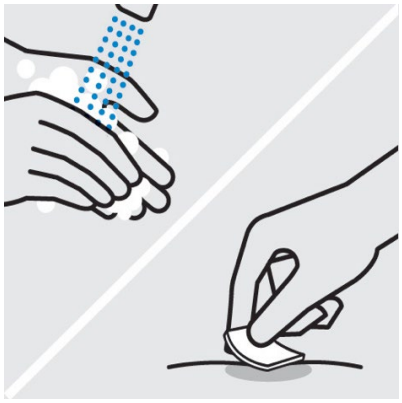


Изберете място за инжектиране
Изберете един от следните участъци за инжектиране:
- Предната част на бедрата
- Долната част на корема, с изключение на 5-сантиметровата зона точно около пъпа

Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва също:
- задната част на мишниците

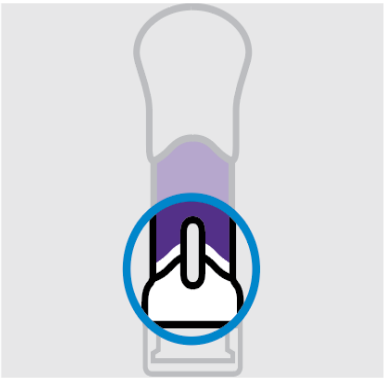
Не инжектирайте в кожа, която е чувствителна, насинена, зачервена или втвърдена.

Използвайте различно място за инжектиране при всяко инжектиране.



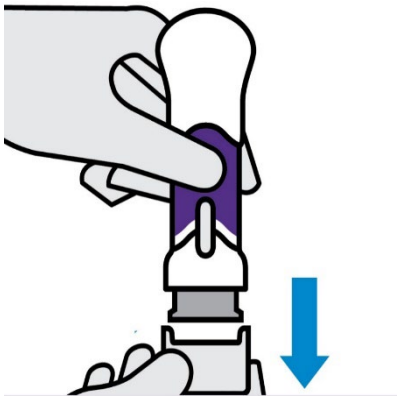
Измийте ръцете си
Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

Почистете мястото на инжектиране
Избършете избраното от Вас място за инжектиране с тампон със спирт и го оставете да изсъхне.
Не докосвайте, не вейте и не духайте върху мястото на инжектиране, след като сте го почистили.

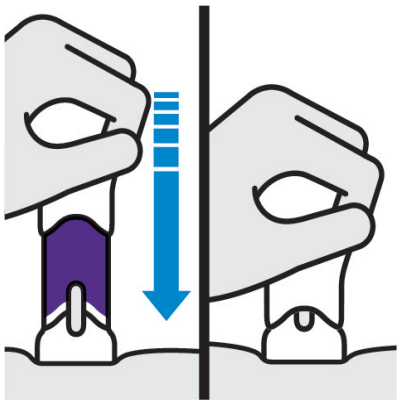


Проверете течността в прозорчето
Изберете добре осветена, чиста и равна работна повърхност.
Извадете предварително напълнената писалка от картонената опаковка и проверете за повреда.
Проверете течността в прозорчето. Тя трябва да бъде **прозрачна до леко опалесцентна** и **безцветна до бледожълта** и може да съдържа **малки бели или прозрачни частици** и **едно или повече въздушни мехурчета**. Това е нормално.
Не инжектирайте, ако течността е замръзнала, мътна, с променен цвят или съдържа големи частици. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.

2. Инжектиране на Stelara



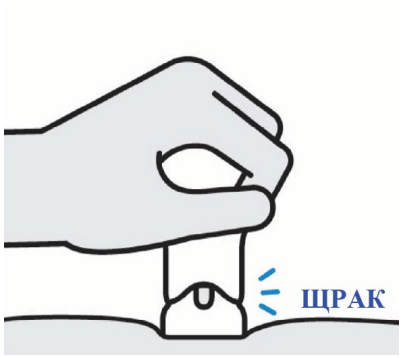
Издърпайте долната капачка
Дръжте ръцете си далеч от предпазителя на иглата, след като свалите капачката. Нормално е да видите няколко капки течност.
Инжектирайте Stelara в рамките на 5 минути след отстраняване на капачката.
Не поставяйте капачката обратно. Това може да доведе до увреждане на иглата.
Не използвайте предварително напълнената писалка, ако тя бъде изпусната след отстраняване на капачката. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.



Поставете направо върху кожата. Натиснете дръжката докрай надолу, докато престане да се вижда лилавото тяло.

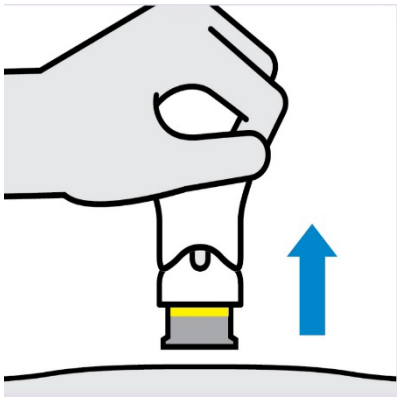
НЕ ВДИГАЙТЕ НАПЪЛНЕНАТА ПРЕДВАРИТЕЛНО ПИСАЛКА по време на инжектирането!
Ако го направите, предпазителят на иглата ще се заключи, като се появи жълта лента, и няма да получите пълната доза.

Може да чуете щракване, когато инжектирането започне. Продължете да натискате.
Ако усетите съпротивление, продължете да натискате. Това е нормално.
Лекарството се инжектира, докато натискате. Правете това със скорост, която е удобна за Вас.



Уверете се, че инжектирането е завършено
Инжектирането е завършено, когато:

- **Лилавото тяло не се вижда.**
- Вече не можете да натискате дръжката надолу.
- Може да чуете щракване.

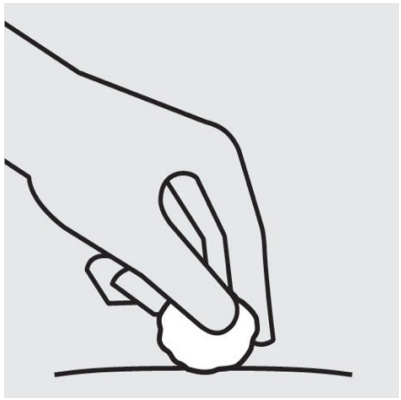


Вдигнете право нагоре
Жълтата лента показва, че предпазителят на иглата е заключен на място.

3. След инжектирането



Изхвърлете предварително напълнената писалка
Веднага след употреба поставете използваната предварително напълнена писалка в контейнер за изхвърляне на остри предмети.
Не изхвърляйте предварително напълнените писалки в контейнера за битови отпадъци.
Не рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.



Проверете мястото на инжектиране
Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално. Притиснете парче памук или марля към мястото на инжектиране, докато кървенето спре.
Не разтривайте мястото на инжектиране.
Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с превръзка.

Ако получите две предварително напълнени писалки от 45 mg за доза 90 mg, повторете Стъпки 1-3 с втората предварително напълнена писалка. **Изберете друго място за инжектиране на втората инжекция.**