SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

STELARA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý, s cílovou hodnotou pH 6,0 a přibližnou osmolalitou 288 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba u dospělých

Přípravek STELARA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α) nebyla dostatečná, anebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, anebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF-α).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek STELARA je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Přípravek STELARA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek STELARA je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida
Léčba přípravkem STELARA se má zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok se připraví z počtu injekčních lahviček přípravku STELARA 130 mg jak je uvedeno v tabulce 1 (příprava viz bod 6.6).

Tabulka 1: Zahajovací intravenózní dávka přípravku STELARA

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

[a] Přibližně 6 mg/kg

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

Starší pacienti
Pro starší pacienty (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů (2 roky a starší)
Pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg (dávkování na základě BSA - plochy tělesného povrchu pacienta)
Léčba se má zahájit jednou intravenózní (i.v.) dávkou stanovenou na základě plochy tělesného povrchu pacienta (BSA, *Body Surface Area*), viz tabulka 2. Infuzní roztok se připraví z objemu infuzního roztoku z celkového počtu injekčních lahviček přípravku STELARA 130 mg, jak je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2: Zahajovací intravenózní dávka přípravku STELARA

Rozmezí BSA (m²) pacienta v době podání dávky Tělesná hmotnost < 40 kg	**Doporučená dávka (mg)**	**Objem infuzního roztoku (ml)**	**Počet 130mg injekčních lahviček**
0,40 až < 0,62	130 mg	26 ml	1 injekční lahvička
0,62 až < 0,95	200 mg	40 ml	2 injekční lahvičky
0,95 až < 1,25	260 mg	52 ml	2 injekční lahvičky
≥ 1,25	325 mg	65 ml	3 injekční lahvičky

Pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg (dávkování na základě tělesné hmotnosti)
Léčba přípravkem STELARA se má zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok se připraví z počtu injekčních lahviček přípravku STELARA 130 mg, jak je uvedeno v tabulce 3 (příprava viz bod 6.6).

Tabulka 3: Zahajovací intravenózní dávka přípravku STELARA

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	**Doporučená dávka[a]**	**Počet 130mg injekčních lahviček**
≥ 40 kg až ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Přibližně 6 mg/kg

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

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku STELARA u dětí s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou mladších než 2 roky a s tělesnou hmotností méně než 10 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání
Přípravek STELARA 130 mg je určen pouze k intravenóznímu podání. Přípravek se má podávat po dobu nejméně 1 hodiny.
Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané herpes simplex 2) a parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

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

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

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

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

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

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

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

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

Během poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolitidy, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující se pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit odpovídající léčba (viz bod 4.8).

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

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

U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny

ustekinumabu u kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

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

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

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

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

Závažné onemocnění kůže
U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s ložiskovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou by si měli lékaři pozorně všímat příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem STELARA by měla být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

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

Zvláštní populace

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

Pomocné látky se známým účinkem

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

Obsah polysorbátu 80
Přípravek STELARA obsahuje 10,8 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,40 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem STELARA.

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

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

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost přípravku STELARA v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologických nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA neprokázal (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

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

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

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

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno.
U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny

ustekinumabu u kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných obdobích klinických studií u dospělých byly nazofaryngitida (vyskytující se u 6,9 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,4 % pacientů léčených placebem) a bolest hlavy (vyskytující se u 7,0 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,2 % pacientů léčených placebem). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl hlášen u přípravku STELARA, byly závažné reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce
Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 hodnoceních fáze 2 a fáze 3 u 6 710 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 826 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici přípravku STELARA v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou po dobu nejméně 6 měsíců (4 577 pacientů) nebo nejméně 1 roku (3 648 pacientů), 2 194 pacientů s psoriázou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou bylo exponováno nejméně 5 let.

V tabulce 4 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následující konvence: Velmi časté (≥ 1/10), Časté (≥ 1/100 až < 1/10), Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), Velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	**Frekvence: nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: celulitida, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce

Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, indurace, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Frekvence infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,85/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, análního abscesu, celulitidu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

Malignity
V placebem kontrolovaném období v klinických studiích s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma

nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient za 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient za 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti za 929 pacientoroků ve sledovaném období) proti 0,46 placebem léčených pacientů (2 pacienti za 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů ze sledovaného období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná incidence = 0,94 [95 % interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce a reakce související s infuzí
V intravenózních indukčních studiích u dospělých s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou nebyly po jedné intravenózní dávce hlášeny žádné anafylaktické příhody ani jiné závažné reakce související s infuzí. V těchto studiích hlásilo nežádoucí příhody, které se vyskytly během infuze nebo do jedné hodiny po infuzi, 2,2 % ze 785 pacientů léčených placebem a 1,9 % ze 790 pacientů léčených doporučenou dávkou ustekinumabu. Ve studii pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou se vyskytla jedna závažná a jedna nezávažná reakce související s infuzí. Ve studii u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou došlo k jedné závažné a ke dvěma nezávažným reakcím souvisejícím s infuzí. Po uvedení na trh byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí u pacientů s anamnézou syndromu alfa-gal, což je alergie na maso savců nebo výrobky z masa savců, nebo s přítomností protilátek IgE proti molekule alfa-gal. Ve většině těchto případů se reakce objevily v době prvního podání přípravku.

Pediatrická populace

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

Pediatričtí pacienti ve věku 2 let a starší s Crohnovou chorobou
Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou v jedné studii fáze 1 a v jedné studii fáze 3. 34 pacientů ve studii fáze 1 byli sledováni po dobu až 240 týdnů a 101 pacientů ve studii fáze 3 bylo sledováno po dobu až 68 týdnů. Obecně byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s Crohnovou chorobou.

Pediatričtí pacienti ve věku 2 let a starší s ulcerózní kolitidou
Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou v jedné studii fáze 3. V této studii bylo 112 pacientů sledováno po dobu až

68 týdnů. Obecně byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s ulcerózní kolitidou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky
případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku
Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12Rβ1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12Rβ1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buněk a diferenciaci a aktivaci CD4+ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotyp IL-23 indukuje T helper 17 (Th17) cestou. Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

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

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

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

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

Klinická účinnost

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

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

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF-α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF-α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF-α terapie. V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % anti-TNF-α terapii netolerovalo.

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

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 5). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 5: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI-2

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
70 bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů
* Selhání na anti-TNF-α
** Selhání na konvenční terapii
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

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

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ustekinumabem (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávkou)

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem.
† Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvávali ve 100 bodové klinické odpovědi na ustekinumab
‡ Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF-α
§ Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF-α refrakterní/intolerantní
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominálně významný ($p < 0,05$)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 7). Již ve 2. týdnu, při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě, vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem neměl žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

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

Tabulka 7: Souhrn klíčových výsledků účinnosti UNIFI-I (8. týden)

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

£ Infuzní dávka ustekinumabu pomocí dávkovacího režimu založeného na tělesné hmotnosti specifikovaná v *tabulce 1*.

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

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

¥ Antagonista TNF-α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

a $p < 0,001$

b Nominálně významné ($p < 0,001$)

c Nominálně významné ($p < 0,05$)

Studie UNIFI-M hodnotila 523 pacientů, kteří ve studii UNIFI-I dosáhli klinické odpovědi po jednom intravenózním podání ustekinumabu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým se po dobu 44 týdnů podával subkutánní udržovací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebo (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo souhrnu údajů o přípravku pro předplněné pero).

Ve 44. týdnu byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

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

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

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

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

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

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

Bezpečnostní analýza zahrnující 457 pacientů (1289,9 pacientoroků) sledovaných až 220 týdnů ukázala, že bezpečnostní profil mezi 44. a 220. týdnem byl srovnatelný s profilem pozorovaným až do 44. týdne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunogenita
Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance ustekinumabu u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou. Nebyla však pozorována žádná snížená

účinnost. Není žádná viditelná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů
Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 101 pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg v multicentrické studii fáze 3 (UNITI-Jr) týkající se pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (definovanou jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby u pediatrických pacientů [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index* - PCDAI] >30) během 48 týdnů léčby (8 týdnů indukční a 40 týdnů udržovací léčby). Do studie byli zařazeni 2 pacienti ve věku mezi 2 roky a 5 lety a 18 pacientů ve věku mezi 6 a 11 lety; 29 pacientů mělo tělesnou hmotnost méně než 40 kg, včetně 11 pacientů s tělesnou hmotností méně než 30 kg. Pacienti zahrnutí do studie buď adekvátně neodpovídali na předchozí biologickou nebo konvenční léčbu Crohnovy choroby, nebo ji netolerovali. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 250 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2), následovanou randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 60 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce) podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti
Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definována jako skóre PCDAI ≤ 10). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, byl 46,5 % (47/101) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích s ustekinumabem fáze 3 u dospělých.

Klinická odpověď byla pozorována již ve 3. týdnu. Podíl pacientů s klinickou odpovědí v 8. týdnu (definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o > 12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30) byl 84,2 % (85/101).

Ze 101 pacientů, kteří dostali intravenózní indukční léčbu, 97 (96,0 %) vstoupilo do udržovacího období, z nichž 85 bylo respondéry na indukční léčbu.

Tabulka 9 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů hodnocení do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 9: Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg nebo 60 mg/m^2 ustekinumabu každých 8 týdnů n = 41	**90 mg nebo 60 mg/m^2 ustekinumabu každých 12 týdnů n = 44**	**Celkový počet pacientů n = 85**
Klinická remise[*]	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Klinická remise bez kortikosteroidů[§]	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Klinická remise u pacientů, kteří byli v 8. týdnu indukční léčby v klinické remisi[*]	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Klinická odpověď[†]	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Endoskopická odpověď[£]	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

* Klinická remise je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů.

§ Remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů a žádná léčba kortikosteroidy po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.

† Klinická odpověď je definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o ≥ 12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30.

£ Endoskopická odpověď je definována jako snížení skóre SES-CD o ≥50 % nebo skóre SES-CD o ≤ 2 u pacientů s výchozím skóre SES-CD ≥3.

Úprava frekvence dávkování
Pacienti, kteří vstoupili do udržovacího režimu, a u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu na základě skóre PCDAI, byli vhodní pro úpravu dávkování. Pacienti byli buď převedeni z léčby každých 12 týdnů na každých 8 týdnů, nebo zůstali na léčbě každých 8 týdnů (falešná úprava). 2 pacienti byli převedeni na kratší dávkovací interval. U těchto pacientů byla klinická remise dosažena u 100 % (2/2) pacientů 8 týdnů po úpravě dávkování.

Pacienti v obou léčebných režimech (léčba každých 12 týdnů nebo 8 týdnů), kteří do 8. týdne udržovací léčby nevykazovali odpověď nebo u nichž došlo ke ztrátě odpovědi a kteří měli nízké hladiny ustekinumabu (minimální koncentrace ustekinumabu v ustáleném stavu při režimu podávání každých 8. týdnů < 1,4 µg/ml), byli vhodní k zařazení do volitelné podstudie optimalizace expozice (*Exposure Optimisation Substudy*). Tato otevřená podstudie trvala minimálně 16 týdnů se subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu nebo 60 mg/m^2 (na základě BSA) podávaným každé 4 týdny. Do podstudie bylo zařazeno celkem 26 pacientů. Ze zúčastněných pacientů 11 (42,3 %) přešlo z dávkování každých 12 týdnů na dávkování každé 4 týdny a 15 (57,7 %) pacientů přešlo z dávkování každých 8 týdnů na dávkování každé 4 týdny. Po 16 týdnech, po změně frekvence dávkování, 95,0 % (19/20) vyhodnotitelných pacientů vykazovalo klinickou odpověď a 50,0 % (10/20) bylo v klinické remisi.

Bezpečnostní profily indukčního dávkovacího režimu a obou udržovacích dávkovacích režimů u pediatrické populace ve věku 2 let a starší jsou srovnatelné se stanoveným profilem u dospělých s Crohnovou chorobou (viz bod 4.8).

Sérové a fekální zánětlivé biomarkery
Průměrná hodnota (SD) změny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu z výchozích hodnot ve 44. týdnu udržovací léčby byla -6,65 mg/l (18,609), respektive -716,9 mg/kg (2 597,66).

Kvalita života související se zdravím
Celkové skóre IMPACT-III a všechny poddomény (střevní příznaky, systémové příznaky související s únavou a pocit pohody) vykázaly po 52 týdnech klinicky významná zlepšení.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů
Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 112 pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších v multicentrické studii fáze 3 (UNIFI Jr) týkající se pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou. Hodnocení onemocnění bylo definováno při zahájení (0. týden) jako Mayo skóre 6 až 12, včetně endoskopického podskóre ≥ 2 stanoveného centrálním přezkoumáním videa z endoskopie.

Do studie byli zařazeni 3 pacienti ve věku mezi 2 až 5 lety a 27 pacientů ve věku mezi 6 až 11 lety; 34 pacientů mělo tělesnou hmotnost nižší než 40 kg, včetně 16 pacientů, kteří měli tělesnou hmotnost nižší než 30 kg. U pacientů zařazených do studie muselo předtím dojít k selhání biologické léčby, kortikosteroidů nebo imunomodulátorů. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 250 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2), která byla následována randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 60 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a

injekční roztok v předplněné injekční stříkačce) podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti
Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definováno podle Mayo podskóre jako: podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii, kde se podskóre frekvence stolice ve srovnání s výchozí hodnotou při zahájení indukční fáze nezvýšilo). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise byl 25,0 % (28/112) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích fáze 3 s ustekinumabem u dospělých.

V 8. týdnu indukční fáze bylo klinické remise dosaženo u 29,4 % pacientů (20/68) se selháním nebiologické léčby v porovnání s 18,2 % pacientů (8/44) se selháním biologické léčby. Celkem 54 (48,2 %) ze 112 pacientů dosáhlo symptomatické remise (definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0, kde u podskóre frekvence stolice nedošlo ke zvýšení z výchozí hodnoty indukční fáze).

Podíl pacientů v klinické odpovědi v 8. týdnu indukční fáze (definována jako pokles z výchozích hodnot modifikovaného Mayo skóre o ≥ 30 % a ≥ 2 body, buď s poklesem z výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení o ≥ 1, nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1) byl 67,0 % (75/112).

Ze 112 pacientů, kteří dostávali i.v. indukční léčbu, vstoupilo 97 % (109/112) pacientů do udržovacího období, z nichž 79 bylo respondéry na indukční léčbu.

Tabulka 10 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 10: Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg nebo 60 mg/m² ustekinumabu každých 8 týdnů n = 39	**90 mg nebo 60 mg/m² ustekinumabu každých 12 týdnů n = 40**	**Celkový počet pacientů n = 79**
Klinická remise†	48,7 % (19/39)	32,5 % (13/40)	40,5 % (32/79)
Symptomatická remise**	74,4 % (29/39)	57,5 % (23/40)	65,8 % (52/79)
Klinická remise bez kortikosteroidu§	48,7 % (19/39)	32,5 % (13/40)	40,5 % (32/79)
Klinická remise ve 44. týdnu u pacientů, kteří byli v 8. týdnu indukční léčby v klinické remisi†	56,3 % (9/16)	63,6 % (7/11)	59,3 % (16/27)
Endoskopické zlepšení£	48,7 % (19/39)	32,5 % (13/40)	40,5 % (32/79)
Histologicko-endoskopické zlepšení sliznice na základě GS↓	46,2 % (18/39)	27,5 % (11/40)	36,7 % (29/79)

† Klinická remise je definována pomocí Mayo podskóre jako: podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii, kde se podskóre frekvence stolice ve srovnání s výchozí hodnotou při zahájení indukční léčby nezvýšilo.

** Symptomatická remise je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0, kde se podskóre frekvence stolice ve srovnání s výchozí hodnotou na začátku indukční léčby nezvýšilo.

§ Klinická remise bez kortikosteroidu je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii, kde se podskóre frekvence stolice ve srovnání s výchozí hodnotou na začátku indukční léčby nezvýšilo; a žádné podávání kortikosteroidů po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.

£ Endoskopické zlepšení je definováno jako endoskopické Mayo podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii.

↓ Histologickoendoskopické zlepšení sliznice podle Geboesova skóre (GS) je definováno jako dosažení kombinace histologického zlepšení (infiltrace neutrofily u < 5 % krypt, žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani

granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému) a endoskopické zlepšení (endoskopické Mayo podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii).

Úprava frekvence podávání
Pacienti, kteří vstoupili do udržovací léčby a na základě částečného Mayo skóre u nich došlo ke ztrátě odpovědi a u kterých byla normální expozice ustekinumabu, byli vhodní k úpravě dávky. Pacienti buď přešli z léčby každých 12 týdnů na léčbu každých 8 týdnů (5/40) nebo setrvali na léčbě každých 8 týdnů (simulovaná úprava) (2/39). U těchto pacientů s úpravou dávky bylo do 44. týdne udržovacího období dosaženo klinické remise u 28,6 % (2/7) pacientů.

Pacienti v obou léčebných režimech (léčba každých 12 týdnů nebo 8 týdnů), kteří do 8. týdne udržovací léčby nevykazovali odpověď nebo u nichž došlo ke ztrátě odpovědi a kteří měli nízké hladiny ustekinumabu (minimální koncentrace ustekinumabu v ustáleném stavu při režimu podávání každých 8 týdnů < 1,4 µg/ml), byli vhodní k zařazení do volitelné podstudie optimalizace expozice (*Exposure Optimization Substudy*). Tato otevřená podstudie trvala minimálně 16 týdnů se subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu nebo 60 mg/m^2 (na základě BSA) podávaným každé 4 týdny. Do této podstudie bylo zařazeno celkem 22 pacientů a 21 jich bylo léčeno. Ze zúčastněných pacientů 13 (59,1 %) přešlo z podávání každých 12 týdnů na podávání každé 4 týdny a 9 (40,9 %) přešlo z podávání každých 8 týdnů na podávání každé 4 týdny. Po 16 týdnech, po změně frekvence podávání, 84,6 % (11/13) vyhodnotitelných pacientů vykazovalo podle částečného Mayo skóre klinickou odpověď a 56,3 % (9/16) bylo podle skóre PUCAI v klinické remisi.

Bezpečnostní profil indukčního dávkovacího režimu a obou udržovacích režimů u pediatrické populace ve věku 2 let a starší je srovnatelný s bezpečnostním profilem zjištěným u dospělé populace s ulcerózní kolitidou (viz bod 4.8).

Sérové a fekální biomarkery zánětu
Z 26 pacientů se zvýšeným hladinami CRP při zahájení studie měli ve 44. týdnu udržovací léčby 3 (21,4 %) ze 14 pacientů ve skupině léčené každých 12 týdnů a 9 (75,0 %) z 12 pacientů ve skupině léčené každých 8 týdnů normalizované hladiny CRP.

Z 63 respondérů na indukční léčbu s abnormálními hladinami fekálního kalprotektinu při zahájení studie 8 (25,0 %) z 32 pacientů ve skupině léčené každých 12 týdnů a 16 (51,6 %) ze 31 pacientů ve skupině léčené každých 8 týdnů mělo ve 44. týdnu udržovací léčby normalizované hladiny fekálního kalprotektinu.

Kvalita života související se zdravím
U pacientů ve věku ≥ 10 let, u kterých bylo hodnoceno skóre IMPACT-III, vykazovala ve 44. týdnu celková skóre a všechny poddomény (včetně střevních příznaků, systémových příznaků, emočního fungování, sociálního fungování a vnímání vlastního těla a testů a léčby) klinicky významná zlepšení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Biotransformace
Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

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

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

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

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

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

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n=18). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu (substrátu CYP2D6), nebo midazolamu (substrátu CYP3A), při jejich souběžném užívání s usektinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (viz bod 4.5).

Pediatrická populace
Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou byly obecně srovnatelné se sérovými koncentracemi pozorovanými u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Chraňte před mrazem.

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

1. U dospělých a pediatrických pacientů, kteří mají tělesnou hmotnost nejméně 40 kg, vypočtěte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku STELARA na základě tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2, tabulka 1 a tabulka 3), nebo u pediatrických pacientů, kteří mají tělesnou hmotnost méně než 40 kg, vypočtěte dávku a potřebný počet injekčních lahviček na základě

plochy tělesného povrchu pacienta (BSA) (viz bod 4.2, tabulka 2). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku STELARA obsahuje 130 mg ustekinumabu.

2. Z 250ml infuzního vaku odeberte takový objem 9mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného, který odpovídá přidávanému objemu přípravku STELARA, a poté jej zlikvidujte. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku STELARA odstraňte 26 ml roztoku chloridu sodného, na 2 injekční lahvičky odstraňte 52 ml, na 3 injekční lahvičky odstraňte 78 ml, na 4 injekční lahvičky odstraňte 104 ml).
3. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku STELARA a přidejte je do 250ml infuzního vaku. Konečný objem infuzního vaku by měl být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. U pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou s tělesnou hmotností méně než 40 kg je dávka stanovena na základě plochy tělesného povrchu pacienta (BSA), jako jedna intravenózní (i.v.) dávka přípravku STELARA. Ze 100ml infuzního vaku odeberte takový objem roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který odpovídá přidávanému objemu přípravku STELARA, a zlikvidujte jej. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte příslušný objem přípravku STELARA a přidejte jej do 100ml infuzního vaku. Konečný objem v infuzním vaku má být 100 ml. Jemně promíchejte.
5. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud se u něj pozorují viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizí částice.
6. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do osmi hodin od naředění v infuzním vaku.
7. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
8. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/494/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici ne webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

STELARA 45 mg injekční roztok
STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

STELARA 45 mg injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1,0 ml.

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý, s cílovou hodnotou pH 6,0 a přibližnou osmolalitou 314 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ložisková psoriáza

STELARA je indikována k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, methotrexátu (MTX) nebo PUVA (psoralen a ultrafialové záření A), nebo kteří tyto léčby netolerují nebo jsou u nich kontraindikovány (viz bod 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrické populace

STELARA je indikována k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících pacientů ve věku od 6 let a starších, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo netolerují jiné systémové léčby nebo fototerapii (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida (PsA)

STELARA, samostatně nebo v kombinaci s MTX, je indikována k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na předchozí nebiologické onemocnění modifikující antirevmatické přípravky (DMARD) nebyla dostatečná (viz bod 5.1).

Crohnova choroba u dospělých

Přípravek STELARA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α) nebyla dostatečná, anebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, anebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF-α).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek STELARA je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Přípravek STELARA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek STELARA je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

STELARA je určena k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, na které je přípravek STELARA indikován, a který bude léčbu řídit a dohlížet na ni.

Dávkování

Ložisková psoriáza
Doporučené dávkování přípravku STELARA je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů.

U pacientů, u kterých se neobjeví odpověď na léčbu do 28. týdne, je nutno zvážit ukončení léčby.

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg
U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je počáteční dávka 90 mg subkutánně, následovaná dávkou 90 mg o 4 týdny později a dále pak v intervalu 12 týdnů. U těchto pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg byla dávka 45 mg také účinná, ale s dávkou 90 mg byla u těchto pacientů vyšší účinnost (viz bod 5.1, tabulka 5).

Psoriatická artritida (PsA)
Doporučené dávkování přípravku STELARA je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů. Alternativně může být u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg použita dávka 90 mg.

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď je třeba zvážit vysazení léčby.

Starší pacienti
Pro starší pacienty (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku STELARA u dětí s psoriázou do 6 let věku nebo u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let nebyly stanoveny.

Ložisková psoriáza u pediatrické populace (6 let a starší)
Doporučená dávka přípravku STELARA je založena na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno níže (tabulka 1 a 2). STELARA se má podávat v týdnu 0 a 4 a pak dále každý 12. týden.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku STELARA u pediatrické populace s psoriázou

Tělesná hmotnost v době dávkování	**Doporučená dávka**
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

K výpočtu objemu injekce (ml) u pacientů s tělesnou hmotností menší než 60 kg použijte následující vzorec: tělesná hmotnost (kg) x 0,0083 (ml/kg) nebo nahlédněte do tabulky 2. Vypočtený objem se musí zaokrouhlit na nejbližší 0,01 ml a podat pomocí 1 ml injekční stříkačky se stupnicí. Pro pediatrické pacienty, kteří potřebují dostat menší než plnou 45 mg dávku, je k dispozici 45 mg injekční lahvička.

Tabulka 2: Objemy injekce přípravku STELARA u pediatrické populace < 60 kg s psoriázou

Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)	**Dávka (mg)**	**Objem injekce (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

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby.

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida
V léčebném režimu se první dávka přípravku STELARA podává intravenózně. Ohledně dávkování intravenózního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok.

K prvnímu subkutánnímu podání 90 mg přípravku STELARA má dojít v 8. týdnu po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů.

Pacienti, kteří v 8 týdnech nevykazují dostatečnou terapeutickou odpověď po první subkutánní dávce, mohou dostat druhou subkutánní dávku již po 8 týdnech (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých dojde ke ztrátě odpovědi na dávkování každých 12 týdnů, mohou mít prospěch ze zvýšené frekvence podávání každých 8 týdnů (viz bod 5.1 a bod 5.2).

Pacientům lze následně přípravek podávat podle klinického úsudku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo 16 týdnů po přechodu na udržovací dávku každých 8 týdnů, je třeba zvážit ukončení léčby.

Během léčby přípravkem STELARA lze nadále podávat imunomodulátory a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří na léčbu přípravkem STELARA odpověděli, lze kortikosteroidy v souladu se standardy péče snížit nebo vysadit.

Pokud se při Crohnově chorobě nebo ulcerózní kolitidě léčba přeruší, je obnovení léčby subkutánním podáváním každých 8 týdnů bezpečné a účinné.

Starší osoby
U starších pacientů (≥ 65 let) není úprava dávkování nutná (viz bod 4.4).

Zhoršená funkce ledvin a jater
U této populace pacientů nebyl přípravek STELARA studován. Nelze dát žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů (2 roky a starší)
V léčebném režimu se první dávka přípravku STELARA podává intravenózně. Ohledně dávkování při intravenózním režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok.

Pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg (dávkování na základě BSA - plochy tělesného povrchu pacienta)
Doporučená udržovací dávka podávaná subkutánně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg je vypočítaná podle plochy tělesného povrchu pacienta (BSA, *Body Surface Area)*, viz tabulka 3. Vypočítaný objem se má zaokrouhlit na nejbližší 0,1 ml a podat pomocí 1ml odstupňované injekční stříkačky.

Tabulka 3: Injekční objemy u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg

Rozmezí BSA (m^2) pacienta v době podání dávky Tělesná hmotnost < 40 kg	**Doporučená dávka (mg)**	**Objem injekce (ml)**	**Počet 45mg/0,5ml injekčních lahviček**
0,40 až < 0,62	36 mg	0,4	1 injekční lahvička
0,62 až < 0,95	45 mg	0,5	1 injekční lahvička*
0,95 až < 1,25	63 mg	0,7	2 injekční lahvičky
≥ 1,25	90 mg	1,0	2 injekční lahvičky*

* Předplněná injekční stříkačka (PFS) může být použita jako alternativa k injekční lahvičce o objemu 45 mg/0.5 ml pro podání požadované dávky.

Pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg (dávkování na základě tělesné hmotnosti)
U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je doporučená udržovací dávka 90 mg podávaná subkutánně.

Frekvence podávání u pediatrických pacientů (2 roky a starší)
K prvnímu subkutánnímu podání přípravku STELARA má dojít v 8. týdnu po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů.

Pacientům lze následně přípravek podávat podle klinického posouzení každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi při dávkování každých 12 týdnů, mohou zvýšit frekvenci dávkování na každých 8 týdnů (viz body 5.1 a 5.2). Pacienti, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi při dávkování každých 12 nebo 8 týdnů a kteří mají nízké minimální hladiny ustekinumabu (< 1,4 µg/ml stanoveno pomocí validované testovací metody ECLIA nebo ELISA nebo pomocí srovnatelného testu), mohou mít přínos ze zkrácení dávkovacího intervalu na každé 4 týdny, pokud je klinicky indikováno. Po úpravě dávkování na každé 4 týdny je nutno buď za 12, nebo za 16 týdnů opakovaně zjistit minimální hladinu. Pokud jsou minimální hladiny >7,2 µg/ml a pacient dosáhl odpovědi a udržuje odpověď, může být dávkovací interval změněn na každých 8 týdnů.

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo 16 týdnů po úpravě dávky, je třeba zvážit ukončení léčby.

Během léčby přípravkem STELARA lze pokračovat v léčbě imunomodulátory, 5-aminosalicyláty (5-ASA), antibiotiky a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří odpověděli na léčbu přípravkem STELARA, se tyto léky mohou v souladu se standardy péče snížit nebo vysadit.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku STELARA u dětí s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou mladších než 2 roky a s tělesnou hmotností méně než 10 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání
45mg injekční lahvička nebo 45mg a 90mg předplněné injekční stříkačky přípravku STELARA jsou určeny pouze k subkutánní injekci. Je-li to možné, neměly by jako místa vpichu injekce být používány oblasti kůže postižené psoriázou.

Po náležitém zaškolení subkutánní aplikace, a pokud to lékař uzná za vhodné, si mohou přípravek STELARA aplikovat sami pacienti nebo jejich pečovatelé. U těchto pacientů má však lékař zajistit náležitou kontrolu. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby si injikovali předepsané množství přípravku STELARA podle návodu uvedeného v příbalové informaci. Podrobné návody pro aplikaci jsou uvedeny v příbalové informaci.

Návod pro přípravu a zvláštní opatření pro zacházení je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané herpes simplex 2) a parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

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

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

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

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

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

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

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

Během poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolitidy, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující se pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčbu ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit adekvátní léčba (viz bod 4.8).

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

Citlivost na latex
Kryt jehly na předplněné injekční stříkačce přípravku STELARA je vyroben ze suché přírodní pryže (derivát latexu), která může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

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

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

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

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

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

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

Závažné onemocnění kůže
U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s ložiskovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou by si měli lékaři pozorně všímat příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem STELARA by měla být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

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

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

Pomocná látka se známým účinkem

Obsah polysorbátu 80
Přípravek STELARA obsahuje 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) nebo 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem STELARA.

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

V populačních farmakokinetických analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně

podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. U pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou nebo předchozí expozicí anti-TNF-α látkám u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou nebo po předchozí expozici biologickým léčivým přípravkům (např. léčiva proti TNF-α a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla farmakokinetika ustekinumabu současným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů ovlivněna.

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost přípravku STELARA v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologických nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA neprokázal (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

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

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

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

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno.
U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných obdobích klinických studií u dospělých byly nazofaryngitida (vyskytující se u 6,9 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,4 % pacientů léčených placebem) a bolest hlavy (vyskytující se u 7,0 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,2 % pacientů léčených placebem). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl hlášen u přípravku STELARA, byly závažné reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce
Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 hodnoceních fáze 2 a fáze 3 u 6 710 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 826 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici přípravku STELARA v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou po dobu nejméně 6 měsíců (4 577 pacientů) nebo nejméně 1 roku (3 648 pacientů), 2 194 pacientů s psoriázou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou bylo exponováno nejméně 5 let.

V tabulce 4 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následující konvence: Velmi časté (≥ 1/10), Časté (≥ 1/100 až < 1/10), Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), Velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	**Frekvence: nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: celulitida, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, indurace, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Frekvence infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,85/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, celulitidu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

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

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů ze sledovaného období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná incidence = 0,94 [95 % interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované

malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce
Během kontrolovaných období v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy s ustekinumabem byly vyrážka a kopřivka pozorovány u < 1 % pacientů (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí u pacientů s anamnézou syndromu alfa-gal, což je alergie na maso savců nebo výrobky z masa savců, nebo s přítomností protilátek IgE proti molekule alfa-gal. Ve většině těchto případů se reakce objevily v době prvního podání přípravku.

Pediatrická populace

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

Pediatričtí pacienti ve věku 2 let a starší s Crohnovou chorobou
Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou v jedné studii fáze 1 a v jedné studii fáze 3. 34 pacienti ve studii fáze 1 byli sledováni po dobu až 240 týdnů a 101 pacientů ve studii fáze 3 bylo sledováno po dobu až 68 týdnů. Obecně byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s Crohnovou chorobou.

Pediatričtí pacienti ve věku 2 let a starší s ulcerózní kolitidou
Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou v jedné studii fáze 3. V této studii bylo 112 pacientů sledováno po dobu až 68 týdnů. Obecně byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s ulcerózní kolitidou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky
případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku
Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL(-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12Rβ1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12Rβ1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buněk a diferenciaci a aktivaci CD4+ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotyp, IL-23 indukuje T helper 17 (Th17) cestou. Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

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

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

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

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

Klinická účinnost

Ložisková psoriáza (dospělí)
Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 1 996 pacientů ve dvou randomizovaných dvojitě slepých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu. V randomizované, zaslepené, aktivně kontrolované studii byl dodatečně porovnáván ustekinumab a etanercept u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří měli neadekvátní odpověď na léčbu, intoleranci nebo kontraindikaci na cyklosporin, MTX nebo PUVA.

V Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. 53 % těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, netolerovalo ji nebo u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále dostávali stejnou dávku každý 12. týden. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 dostali ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg) ve zkříženém

uspořádání, který pak dostávali každý 12. týden. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu 75 PASI (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, tj. relativní zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každý 12. týden ustekinumab nebo placebo (tj. léčba byla vysazena). U pacientů, kteří byli při opětovné randomizaci v týdnu 40 zařazeni do placebové skupiny, bylo podávání ustekinumabu v původním dávkovacím režimu znovu zahájeno poté, když u nich došlo k nejméně k 50 % ztrátě jejich zlepšení PASI skóre docíleného ve 40. týdnu. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

V Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2) bylo hodnoceno 1 230 pacientů. 61 % těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, netolerovalo ji nebo u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále dostali další dávku v týdnu 16. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 dostali ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg) ve zkříženém uspořádání. Po prvním podání studované léčby byli všichni pacienti sledováni po dobu až 52 týdnů.

V Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) bylo hodnoceno 903 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, u kterých byla neadekvátní odpověď na léčbu, byli intolerantní k jiné systémové léčbě, či u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ustekinumabu a etanerceptu. Během 12týdenní aktivně kontrolované části této studie byli pacienti randomizováni do skupiny s etanerceptem (50 mg dvakrát týdně) a 45 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4, nebo 90 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4.

V psoriatickém hodnocení 1 a 2 byly charakteristiky výchozího stavu onemocnění konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18 a mediánem výchozí Body Surface Area (BSA) ≥ 20 a medián DLQI (Dermatology Life Quality Index) byl mezi 10 až 12. Přibližně jedna třetina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 1) a jedna čtvrtina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejný výskyt obtíží byl také pozorován v Psoriatickém hodnocení 3.

Primárním cílovým parametrem v obou hodnoceních byl poměr pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli odpovědi PASI 75 ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 5 a 6).

Tabulka 5: Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) a Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2)

	Týden 12 2 dávky (Týden 0 a Týden 4)			Týden 28 3 dávky (Týden 0, Týden 4 a Týden 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriatické hodnocení 1					
Počet randomizovaných pacientů	255	255	256	250	243
Odpověď PASI 50 N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) [a]	220 (86 %) [a]	228 (91 %)	234 (96 %)
Odpověď PASI 75 N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) [a]	170 (66 %) [a]	178 (71 %)	191 (79 %)
Odpověď PASI 90 N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) [a]	94 (37 %) [a]	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA[b] vyhojení nebo minimální léze N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) [a]	156 (61 %) [a]	146 (58 %)	160 (66 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Odpověď PASI 75 N (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	89	87	92	86	90
Odpověď PASI 75 N (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)

Psoriatické hodnocení 2					
Počet randomizovaných pacientů	410	409	411	397	400
Odpověď PASI 50 N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) [a]	367 (89 %) [a]	369 (93 %)	380 (95 %)
Odpověď PASI 75 N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) [a]	311 (76 %) [a]	276 (70 %)	314 (79 %)
Odpověď PASI 90 N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) [a]	209 (51 %) [a]	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA[b] vyhojení nebo minimální léze N (%)	18(4 %)	277 (68 %) [a]	300 (73 %) [a]	241 (61 %)	279 (70 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Odpověď PASI 75 N (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Počet pacientů tělesnou hmotností > 100 kg	120	112	121	110	119
Odpověď PASI 75 N (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

[a] p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s placebem (PBO).

[b] PGA = Celkové hodnocení lékařem (Physician Global Assessment)

Tabulka 6: Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) v Týdnu 12

	Psoriatické hodnocení 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	Ustekinumab 2 dávky (Týden 0 a Týden 4)	
		45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	347	209	347
Odpověď PASI 50 N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %)[a]
Odpověď PASI 75 N (%)	197 (57 %)	141 (67 %)[b]	256 (74 %)[a]
Odpověď PASI 90 N (%)	80 (23 %)	76 (36 %)[a]	155 (45 %)[a]
PGA vyhojení nebo minimální léze N (%)	170 (49 %)	136 (65 %)[a]	245 (71 %)[a]
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75 N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	96	58	103
Odpověď PASI 75 N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

[a] p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.

[b] p = 0,012 pro ustekinumab 45 mg ve srovnání s etanerceptem.

V Psoriatickém hodnocení 1 bylo přetrvání PASI 75 signifikantně lepší při kontinuální léčbě ve srovnání s vysazením léčby (p < 0,001). Podobné výsledky byly pozorovány s každou dávkou ustekinumabu. V 1. roce (týdnu 52) bylo PASI 75 u 89 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a 63 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby) (p < 0,001). V 18 měsících (týdnu 76) bylo PASI 75 u 84 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a 19 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby). V 3. roce (týdnu 148) bylo PASI 75 u 82 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou. V 5. roce (týdnu 244) bylo PASI 75 u 80 % pacientů znovu randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou.

U pacientů opětně randomizovaných do skupiny s placebem, u kterých byla po ztrátě ≥ 50 % PASI znovu zahájena jejich původní léčba ustekinumabem, bylo během 12 týdnů po opětovném zahájení léčby znovu dosaženo zlepšení na PASI 75 u 85 %.

V Psoriatickém hodnocení 1 bylo v týdnu 2 a v týdnu 12 v každé skupině léčené ustekinumabem prokázáno, ve srovnání s placebem, významné zlepšení DLQI od výchozího stavu. Zlepšení se udrželo do týdne 28. Podobné významné zlepšení bylo pozorováno v Psoriatickém hodnocení 2 v týdnech 2 a 12 a udrželo se do týdne 24. V Psoriatickém hodnocení 1 bylo oproti placebu v každé skupině léčené ustekinumabem významné zlepšení psoriázy nehtů (Nail Psoriasis Severity Index), souhrnných skóre fyzické a mentální složky SF-36 a ve svědění dle Visual Analogue Scale (VAS). V Psoriatickém hodnocení 2 bylo také v každé skupině léčené ustekinumabem, ve srovnání s placebem, významné zlepšení Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ).

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)
Bylo prokázáno, že ustekinumab zlepšuje známky a příznaky, fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života a redukuje rychlost progrese periferního poškození kloubů u dospělých pacientů s aktivní PsA.

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných hodnoceních u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo nemoc modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). U pacientů v těchto hodnoceních byla zjištěna PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez známek revmatoidních uzlíků (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), distální interfalangeální účastí (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Přes 70 % a 40 % pacientů v obou hodnoceních mělo na počátku entezitidu, resp. daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali podkožně dávku 45 mg, 90 mg, nebo placebo v týdnu 0 a 4 a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů (q12w). Přibližně 50 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek MTX (≤ 25 mg/týden).

V hodnocení PsA 1 (PSUMMIT I) a hodnocení PsA 2 (PSUMMIT II) bylo 80 %, resp. 86 % pacientů dříve léčených DMARD. V hodnocení 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF-α.
V hodnocení 2, byla většina pacientů (58 %, n = 180) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF-α, přičemž u více než 70 % z nich byla v jakémkoli čase trvání hodnocení léčba anti- TNF-α pozastavena na základě nedostatečné účinnosti nebo nesnášenlivosti.

Známky a příznaky
Léčba ustekinumabem vede k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpověď odpovídající American College of Rheumtalogy (ACR) 20. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 7 níže.

Tabulka 7: Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studie 2 (PSUMMIT II) ve 24. týdnu

	Studie psoriatické artritidy 1			**Studie psoriatické artritidy 2**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Počet randomizovaných pacientů	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
Odpověď ACR 20, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %)[a]	101 (50 %)[a]	21 (20 %)	45 (44 %)[a]	46 (44 %)[a]
Odpověď ACR 50, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %)[a]	57 (28 %)[a]	7 (7 %)	18 (17 %)[b]	24 (23 %)[a]
Odpověď ACR 70, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %)[a]	29 (14 %)[a]	3 (3 %)	7 (7 %)[c]	9 (9 %)[c]
Počet pacientů ≥ 3 % BSA[d]	146	145	149	80	80	81

Odpověď PASI 75, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %)[a]	93 (62 %)[a]	4 (5 %)	41 (51 %)[a]	45 (56 %)[a]
Odpověď PASI 90, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %)[a]	65 (44 %)[a]	3 (4 %)	24 (30 %)[a]	36 (44 %)[a]
Kombinovaná odpověď PASI 75 a ACR 20, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %)[a]	62 (42 %)[a]	2 (3 %)	24 (30 %)[a]	31 (38 %)[a]
Počet pacientů ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpověď ACR 20, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA[d]	105	105	111	54	58	57
Odpověď PASI 75 n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Počet pacientů > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpověď ACR 20, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA[d]	41	40	38	26	22	24
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] $p = NS$

[d] Počet pacientů s ≥ 3 % BSA počáteční poškození kůže psoriázou

Odpovědi ACR 20, 50 a 70 se nadále zlepšovaly nebo byly zachovány až do 52. týdne (hodnocení PsA 1 a 2) a 100. týdne (hodnocení PSA 1). V hodnocení PsA 1 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 ve 100. týdnu u 57 % (45 mg) resp. 64 % (90 mg). V hodnocení PsA 2 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 v 52. týdnu u 47 % (45 mg) resp. 48 % (90 mg)

Procento pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu změněné míry odpovědi PsA (PsARC), bylo u skupin s ustekinumabem také významně vyšší v porovnání s placebem. Odpovědi PsARC byly udrženy až do 52. a 100. týdne. Ve skupině pacientů s dominující symptomatologií spondylitida s periferní artritidou a léčených ustekinumabem, došlo ve 24.týdnu ke zlepšení skóre Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) o 50 % a 70 % v porovnání s placebem.

Odpovědi pozorované u skupin léčených ustekinumabem byly podobné u pacientů užívajících současně MTX a byly udrženy až do 52. a 100. týdne. U pacientů dříve léčených anti-TNF přípravky, kteří dostávali ustekinumab bylo dosaženo větší odpovědi ve 24. týdnu, než u pacientů užívajících placebo (ACR-20 odpověď v týdnu 24 u 45 mg a 90 mg byla 37 % resp. 34 %, ve srovnání s placebem 15 %, $p < 0,05$) a odpovědi byly udrženy až do 52. týdne.

V hodnocení PsA1 u pacientů s entezitidou a daktylitidou bylo na počátku významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy pozorováno ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. V hodnocení PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a skóre numerického zlepšení (statisticky nevýznamného) daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem 90 mg ($p = NS$) ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

RTG odpověď

Strukturální poškození jak rukou tak nohou bylo vyjádřeno jako souhrnná změna skóre podle Van der Heijde - Sharp (vdH - S skóre) upraveného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních kloubů rukou, ve srovnání s výchozím stavem. Byla provedena pre-specifikovaná integrovaná analýza kombinující data od 927 pacientů v obou hodnoceních PsA 1 a 2. Ustekinumab prokázal statisticky

významné snížení rychlosti progrese strukturálního poškození v porovnání s placebem, měřeno pomocí změny od výchozího stavu do 24. týdne v souhrnném modifikovaném skóre vdH – S (průměr ± SD skóre byl 0,97 ± 3,85 ve skupině s placebem ve srovnání s 0,40 ± 2,11 a 0,39 ± 2,40 u ustekinumabu 45 mg ($p < 0,05$) resp. 90 mg ($p < 0,001$) skupiny). Tento efekt byl tažen hodnocením PsA 1. Účinek byl považován za prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. (integrovaná analýza) a 100. týdne (hodnocení PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím
U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při hodnocení pomocí dotazníku index funkční disability-(*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*, HAQ-DI). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného ≥ 0,3 zlepšení v HAQ-DI skóre od výchozí hodnoty bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu, které bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne. Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F) skóre ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body FACIT -F) bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

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

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

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF-α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF-α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF-α terapie. V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % anti-TNF-α terapie netolerovalo.

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

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

Tabulka 8: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI-2

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
70 bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů
* Selhání na anti-TNF-α
** Selhání na konvenční terapii
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

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

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ustekinumabem (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávkou)

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem.
† Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvávali ve 100 bodové klinické odpovědi na ustekinumab
‡ Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF-α
§ Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF-α refrakterní/intolerantní
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako hodnoty indexu aktivity Crohnovy choroby (CDAI) skóre ≥ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o ≥ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování klinické remise dosáhlo ve 41,4 % případů.

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

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

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

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

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

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

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

Ulcerózní kolitida

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

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

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

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

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 10). Již ve 2. týdnu, při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě, vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem neměl žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

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

Tabulka 10: Souhrn klíčových výsledků účinnosti UNIFI-I (8. týden)

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

Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení[ɻ]	8 %	21 %[b]

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

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

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

[¥] Antagonista TNF-α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

[a] $p < 0,001$

[b] Nominálně významné ($p < 0,001$)

[c] Nominálně významné ($p < 0,05$)

Studie UNIFI-M hodnotila 523 pacientů, kteří ve studii UNIFI-I dosáhli klinické odpovědi po jednom intravenózním podání ustekinumabu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým se po dobu 44 týdnů podával subkutánní udržovací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebo (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo souhrnu údajů o přípravku pro předplněné pero).

Ve 44. týdnu byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 11).

Tabulka 11: Souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

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

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

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

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

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

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

Bezpečnostní analýza zahrnující 457 pacientů (1289,9 pacientoroků) sledovaných až 220 týdnů ukázala, že bezpečnostní profil mezi 44. a 220. týdnem byl srovnatelný s profilem pozorovaným až do 44. týdne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunogenita
Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance ustekinumabu u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou. Nebyla však pozorována žádná snížená

účinnost. Není žádná viditelná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů
Bylo prokázáno, že ustekinumab u pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších s ložiskovou psoriázou zlepšuje známky a příznaky a se zdravím související kvalitu života.

Dospívající pacienti (12 až 17 let)
Účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 110 pediatrických pacientů ve věku 12 až 17 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (CADMUS). Pacienti byli randomizováni buď do skupiny léčené placebem (n = 37), nebo do skupiny léčené doporučenou dávkou ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 36), nebo do skupiny léčené polovinou doporučené dávky ustekinumabu (n = 37) podávaného subkutánní injekcí v nultém a 4. týdnu a následně každých 12 týdnů. Ve 12. týdnu přešli pacienti léčení placebem na léčbu ustekinumabem.

Do studie bylo možno zařadit pacienty s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 a postižením nejméně 10 % plochy tělesného povrchu, kteří byli kandidáty na systémovou terapii nebo fototerapii. Konvenční systémové terapii nebo fototerapii bylo předtím vystaveno přibližně 60 % pacientů. Přibližně 11 % pacientů bylo předtím vystaveno biologickým léčivům.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90, změnu z výchozích hodnot *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), změnu z výchozích hodnot celkového skóre PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) ve 12. týdnu. Ve 12. týdnu pacienti léčení ustekinumabem vykazovali v porovnání s placebem významně větší zlepšení psoriázy a se zdravím související kvality života (tabulka 12).

U všech pacientů byla účinnost sledována po dobu až 52 týdnů po prvním podání hodnoceného léčiva. Podíl pacientů se skóre PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1) a podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75, vykazoval při první návštěvě ve 4. týdnu rozdíl mezi skupinou léčenou ustekinumabem a placebem, který ve 12. týdnu dosáhl maxima. Zlepšení PGA, PASI, CDLQI a PedsQL přetrvávala do 52. týdne (tabulka 12).

Tabulka 12: Souhrn primárního a sekundárních cílových parametrů ve 12. a 52. týdnu

Studie pediatrické psoriázy (CADMUS) (věk 12 až 17)			
	12. týden		**52. týden**
	Placebo	Doporučená dávka ustekinumabu	Doporučená dávka ustekinumabu
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomizovaní pacienti	37	36	35
PGA			
PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %)[a]	20 (57,1 %)
PGA vyhojení (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %)[a]	13 (37,1 %)
PASI			
PASI 75 respondéři	4 (10,8 %)	29 (80,6 %)[a]	28 (80,0 %)
PASI 90 respondéři	2 (5,4 %)	22 (61,1 %)[a]	23 (65,7 %)
PASI 100 respondéři	1 (2,7 %)	14 (38,9 %)[a]	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI 0 nebo 1[b]	6 (16,2 %)	18 (50,0 %)[c]	20 (57,1 %)
PedsQL			
Změna z výchozích hodnot Průměr (SD)[d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$

[b] CDLQI: CDLQI je dermatologický nástroj k vyhodnocení vlivu kožního problému na se zdravím související kvalitu života u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 ukazuje na nulový vliv na kvalitu života dítěte.

[c] $p = 0,002$

[d] PedsQL: celkové skóre PedsQL je obecné měřítko se zdravím související kvality života vyvinuté k použití u populace dětí a dospívajících. Pro skupinu léčenou placebem ve 12. týdnu, n = 36

[e] $p = 0,028$

V průběhu placebem kontrolovaného období do 12. týdne byla ohledně primárního cílového parametru účinnost jak ve skupině léčené doporučenou dávkou, tak ve skupině léčené poloviční doporučenou dávkou obecně srovnatelná (69,4 %, respektive 67,6 %), i když u kritérií pro vyšší úroveň účinnosti (např. PGA úplného vyhojení (0), PASI 90) existoval důkaz o závislosti odpovědi na dávce. Po 12. týdnu byla účinnost obecně vyšší a lépe udržitelná ve skupině léčené doporučenou dávkou v porovnání se skupinou léčenou polovinou doporučené dávky, kde byla ke konci 12týdenního dávkovacího intervalu častěji pozorována mírná ztráta účinnosti. Bezpečnostní profily doporučené dávky a poloviny doporučené dávky byly srovnatelné.

Děti (6 až 11 let)
Účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 44 pediatrických pacientů ve věku 6 až 11 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou v otevřené, jednoramenné, multicentrické studii fáze 3 (CADMUS Jr.). Pacienti byli léčeni doporučenou dávkou ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 44) subkutánní injekcí v nultém a 4. týdnu, s následným podáváním každých 12 týdnů.

Do studie bylo možno zařadit pacienty s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 a postižením nejméně 10 % plochy tělesného povrchu, kteří byli kandidáty na systémovou terapii nebo fototerapii. Konvenční systémové terapii nebo fototerapii byla předtím vystavena přibližně 43 % pacientů. Přibližně 5 % pacientů bylo předtím vystaveno biologickým léčivům.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90, změnu z výchozích hodnot *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) ve 12. týdnu. Ve 12. týdnu pacienti léčení ustekinumabem vykazovali klinicky významná zlepšení psoriázy a se zdravím související kvality života (tabulka 13).

U všech pacientů byla účinnost sledována po dobu až 52 týdnů po prvním podání hodnoceného léčiva. Ve 12. týdnu byl podíl pacientů se skóre PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1) 77,3 %. Účinnost (definována jako PGA 0 nebo 1) byla pozorována již při první návštěvě po zahájení studie ve 4. týdnu a podíl subjektů, které dosáhly skóre PGA 0 nebo 1, se do 16. týdne zvyšoval a poté zůstal do 52. týdne relativně stabilní. Zlepšení PGA, PASI a CDLQI přetrvávala do 52. týdne (tabulka 13).

Tabulka 13: Souhrn primárního a sekundárních cílových parametrů ve 12. a 52. týdnu

Studie pediatrické psoriázy (CADMUS Jr.) (věk 6 až 11)		
	12. týden	**52. týden**
	Doporučená dávka ustekinumabu	Doporučená dávka ustekinumabu
	n (%)	n (%)
Zařazení pacienti	44	41
PGA		
PGA vyhojení (0) nebo minimální léze (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA vyhojení (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75 respondéři	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90 respondéři	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100 respondéři	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)

CDLQI[a]		
Pacienti s CDLQI > 1 při zahájení	(n=39)	(n=36)
CDLQI 0 nebo 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

[a] CDLQI: CDLQI je dermatologický nástroj k vyhodnocení vlivu kožního problému na se zdravím související kvalitu života u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 ukazuje na nulový vliv na kvalitu života dítěte.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů
Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 101 pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg v multicentrické studii fáze 3 (UNITI-Jr) týkající se pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (definovanou jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby u pediatrických pacientů [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index* - PCDAI] >30) během 48 týdnů léčby (8 týdnů indukční a 40 týdnů udržovací léčby). Do studie byli zařazeni 2 pacienti ve věku mezi 2 roky a 5 lety a 18 pacientů ve věku mezi 6 a 11 lety; 29 pacientů mělo tělesnou hmotnost méně než 40 kg, včetně 11 pacientů s tělesnou hmotností méně než 30 kg. Pacienti zahrnutí do studie buď adekvátně neodpovídali na předchozí biologickou nebo konvenční léčbu Crohnovy choroby, nebo ji netolerovali. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 250 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2), následovanou randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 60 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce) podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti
Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definována jako skóre PCDAI ≤ 10). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, byl 46,5 % (47/101) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích s ustekinumabem fáze 3 u dospělých.

Klinická odpověď byla pozorována již ve 3. týdnu. Podíl pacientů s klinickou odpovědí v 8. týdnu (definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o > 12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30) byl 84,2 % (85/101).

Ze 101 pacientů, kteří dostali intravenózní indukční léčbu, 97 (96,0 %) vstoupilo do udržovacího období, z nichž 85 bylo respondéry na indukční léčbu.

Tabulka 14 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů hodnocení do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 14: Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg nebo 60 mg/m^2 ustekinumabu každých 8 týdnů n = 41	**90 mg nebo 60 mg/m^{2}ustekinumabu každých 12 týdnů n = 44**	**Celkový počet pacientů n = 85**
Klinická remise[*]	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Klinická remise bez kortikosteroidů[§]	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Klinická remise u pacientů, kteří byli v 8. týdnu indukční léčby v klinické remisi[*]	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Klinická odpověď[†]	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Endoskopická odpověď[£]	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

* Klinická remise je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů.

§ Remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů a žádná léčba kortikosteroidy po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.

† Klinická odpověď je definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o ≥ 12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30.

£ Endoskopická odpověď je definována jako snížení skóre SES-CD o ≥ 50 % nebo skóre SES-CD o ≤ 2 u pacientů s výchozím skóre SES-CD ≥ 3.

Úprava frekvence dávkování
Pacienti, kteří vstoupili do udržovacího režimu, a u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu na základě skóre PCDAI, byli vhodní pro úpravu dávkování. Pacienti byli buď převedeni z léčby každých 12 týdnů na každých 8 týdnů, nebo zůstali na léčbě každých 8 týdnů (falešná úprava). 2 pacienti byli převedeni na kratší dávkovací interval. U těchto pacientů byla klinická remise dosažena u 100 % (2/2) pacientů 8 týdnů po úpravě dávkování.

Pacienty v obou léčebných režimech (léčba každých 12 týdnů nebo 8 týdnů), kteří do 8. týdne udržovací léčby nevykazovali odpověď nebo u nichž došlo ke ztrátě odpovědi a kteří měli nízké hladiny ustekinumabu (minimální koncentrace ustekinumabu v ustáleném stavu při režimu podávání každých 8. týdnů < 1,4 µg/ml), byli vhodní k zařazení do volitelné podstudie optimalizace expozice (*Exposure Optimisation Substudy*). Tato otevřená podstudie trvala minimálně 16 týdnů se subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu nebo 60 mg/m^2 (na základě BSA) podávaným každé 4 týdny. Do podstudie bylo zařazeno celkem 26 pacientů. Ze zúčastněných pacientů 11 (42,3 %) přešlo z podávání každých 12 týdnů na podávání každé 4 týdny a 15 (57,7 %) pacientů přešlo z podávání každých 8 týdnů na podávání každé 4 týdny. Po 16 týdnech, po změně frekvence dávkování, 95,0 % (19/20) vyhodnotitelných pacientů vykazovalo klinickou odpověď a 50,0 % (10/20) bylo v klinické remisi.

Bezpečnostní profily indukčního dávkovacího režimu a obou udržovacích dávkovacích režimů u pediatrické populace ve věku 2 let a starší jsou srovnatelné se stanoveným profilem u dospělých s Crohnovou chorobou (viz bod 4.8).

Sérové a fekální zánětlivé biomarkery
Průměrná hodnota (SD) změny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu z výchozích hodnot ve 44. týdnu udržovací léčby byla -6,65 mg/l (18,609), respektive -716,9 mg/kg (2 597,66).

Kvalita života související se zdravím
Celkové skóre IMPACT-III a všechny poddomény (střevní příznaky, systémové příznaky související s únavou a pocit pohody) vykázaly po 52 týdnech klinicky významná zlepšení.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů
Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 112 pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších v multicentrické studii fáze 3 (UNIFI Jr) týkající se pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou. Hodnocení onemocnění bylo definováno při zahájení (0. týden) jako Mayo skóre 6 až 12, včetně endoskopického podskóre ≥ 2 stanoveného centrálním přezkoumáním videa z endoskopie.

Do studie byli zařazeni 3 pacienti ve věku mezi 2 až 5 lety a 27 pacientů ve věku mezi 6 až 11 lety; 34 pacientů mělo tělesnou hmotnost nižší než 40 kg, včetně 16 pacientů, kteří měli tělesnou hmotnost nižší než 30 kg. U pacientů zařazených do studie muselo předtím dojít k selhání biologické léčby, kortikosteroidů nebo imunomodulátorů. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 250 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), která byla následována randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) nebo 60 mg/m^2 (pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg, stanoveno na základě plochy tělesného povrchu) (viz bod 4.2) podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti
Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definováno podle Mayo podskóre jako: podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii, kde se podskóre frekvence stolice ve srovnání s výchozí hodnotou při zahájení indukční fáze nezvýšilo). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise byl 25,0 % (28/112) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích fáze 3 s ustekinumabem u dospělých.

V 8. týdnu indukční fáze bylo klinické remise dosaženo u 29,4 % pacientů (20/68) se selháním nebiologické léčby v porovnání s 18,2 % pacientů (8/44) se selháním biologické léčby. Celkem 54 (48,2 %) ze 112 pacientů dosáhlo symptomatické remise (definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0, kde u podskóre frekvence stolice nedošlo ke zvýšení z výchozí hodnoty indukční fáze).

Podíl pacientů v klinické odpovědi v 8. týdnu indukční fáze (definována jako pokles z výchozích hodnot modifikovaného Mayo skóre o ≥ 30 % a ≥ 2 body, buď s poklesem z výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení o ≥1, nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1) byl 67,0 % (75/112).

Ze 112 pacientů, kteří dostávali i.v. indukční léčbu, vstoupilo 97 % (109/112) pacientů do udržovacího období, z nichž 79 bylo respondéry na indukční léčbu.

Tabulka 15 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 15: Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg nebo 60 mg/m² ustekinumabu každých 8 týdnů n = 39	**90 mg nebo 60 mg/m² ustekinumabu každých 12 týdnů n = 40**	**Celkový počet pacientů n = 79**
Klinická remise†	48,7 % (19/39)	32,5 % (13/40)	40,5 % (32/79)
Symptomatická remise**	74,4 % (29/39)	57,5 % (23/40)	65,8 % (52/79)
Klinická remise bez kortikosteroidu§	48,7 % (19/39)	32,5 % (13/40)	40,5 % (32/79)
Klinická remise ve 44. týdnu u pacientů, kteří byli v 8. týdnu indukční léčby v klinické remisi†	56,3 % (9/16)	63,6 % (7/11)	59,3 % (16/27)
Endoskopické zlepšení£	48,7 % (19/39)	32,5 % (13/40)	40,5 % (32/79)
Histologicko-endoskopické zlepšení sliznice na základě GS¼	46,2 % (18/39)	27,5 % (11/40)	36,7 % (29/79)

† Klinická remise je definována pomocí Mayo podskóre jako: podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii, kde se podskóre frekvence stolice ve srovnání s výchozí hodnotou při zahájení indukční léčby nezvýšilo.

** Symptomatická remise je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1 a podskóre rektálního krvácení 0, kde se podskóre frekvence stolice ve srovnání s výchozí hodnotou na začátku indukční léčby nezvýšilo.

§ Klinická remise bez kortikosteroidu je definována jako Mayo podskóre frekvence stolice 0 nebo 1, podskóre rektálního krvácení 0 a endoskopické podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii, kde se podskóre frekvence stolice ve srovnání s výchozí hodnotou na začátku indukční léčby nezvýšilo; a žádné podávání kortikosteroidů po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.

£ Endoskopické zlepšení je definováno jako endoskopické Mayo podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii.

¼ Histologickoendoskopické zlepšení sliznice podle Geboesova skóre (GS) je definováno jako dosažení kombinace histologického zlepšení (infiltrace neutrofily u < 5 % krypt, žádná destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace ani granulační tkáň podle Geboesova klasifikačního systému) a endoskopické zlepšení (endoskopické Mayo podskóre 0 nebo 1 bez křehkosti sliznice při endoskopii).

Úprava frekvence podávání
Pacienti, kteří vstoupili do udržovací léčby a na základě částečného Mayo skóre u nich došlo ke ztrátě odpovědi a u kterých byla normální expozice ustekinumabu, byli vhodní k úpravě dávky. Pacienti buď přešli z léčby každých 12 týdnů na léčbu každých 8 týdnů (5/40) nebo setrvali na léčbě každých 8 týdnů (simulovaná úprava) (2/39). U těchto pacientů s úpravou dávky bylo do 44. týdne udržovacího období dosaženo klinické remise u 28,6 % (2/7) pacientů.

Pacienti v obou léčebných režimech (léčba každých 12 týdnů nebo 8 týdnů), kteří do 8. týdne udržovací léčby nevykazovali odpověď nebo u nichž došlo ke ztrátě odpovědi a kteří měli nízké hladiny ustekinumabu (minimální koncentrace ustekinumabu v ustáleném stavu při režimu podávání každých 8 týdnů < 1,4 µg/ml), byli vhodní k zařazení do volitelné podstudie optimalizace expozice (*Exposure Optimization Substudy*). Tato otevřená podstudie trvala minimálně 16 týdnů se subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu nebo 60 mg/m^2 (na základě BSA) podávaným každé 4 týdny. Do této podstudie bylo zařazeno celkem 22 pacientů a 21 jich bylo léčeno. Ze zúčastněných pacientů 13 (59,1 %) přešlo z podávání každých 12 týdnů na podávání každé 4 týdny a 9 (40,9 %) přešlo z podávání každých 8 týdnů na podávání každé 4 týdny. Po 16 týdnech, po změně frekvence podávání, 84,6 % (11/13) vyhodnotitelných pacientů vykazovalo podle částečného Mayo skóre klinickou odpověď a 56,3 % (9/16) bylo podle skóre PUCAI v klinické remisi.

Bezpečnostní profil indukčního dávkovacího režimu a obou udržovacích režimů u pediatrické populace ve věku 2 let a starší je srovnatelný s bezpečnostním profilem zjištěným u dospělé populace s ulcerózní kolitidou (viz bod 4.8).

Sérové a fekální biomarkery zánětu
Z 26 pacientů se zvýšeným hladinami CRP při zahájení studie měli ve 44. týdnu udržovací léčby 3 (21,4 %) ze 14 pacientů ve skupině léčené každých 12 týdnů a 9 (75,0 %) z 12 pacientů ve skupině léčené každých 8 týdnů normalizované hladiny CRP.

Z 63 respondérů na indukční léčbu s abnormálními hladinami fekálního kalprotektinu při zahájení 8 (25,0 %) z 32 pacientů ve skupině léčené každých 12 týdnů a 16 (51,6 %) ze 31 pacientů ve skupině léčené každých 8 týdnů mělo ve 44. týdnu udržovací léčby normalizované hladiny fekálního kalprotektinu.

Kvalita života související se zdravím
U pacientů ve věku ≥ 10 let, u kterých bylo hodnoceno skóre IMPACT-III, vykazovala ve 44. týdnu celková skóre a všechny poddomény (včetně střevních příznaků, systémových příznaků, emočního fungování, sociálního fungování a vnímání vlastního těla a testů a léčby) klinicky významná zlepšení.

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Medián doby dosažení maximální koncentrace v séru (t_{max}) byl 8,5 dne po jednorázové subkutánní dávce 90 mg aplikované zdravým jedincům. Mediány hodnot t_{max} ustekinumabu po subkutánním podání jedné dávky 45 mg, nebo 90 mg pacientům s psoriázou byly srovnatelné s hodnotami nalezenými u zdravých jedinců.

Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou stanovena na 57,2 %.

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

Biotransformace
Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace
Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg.
Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s psoriázou, s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou přibližně 3 týdny. Napříč všemi hodnoceními s psoriázou se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů.
V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem 15,7 l. CL/F ustekinumabu nebyla ovlivněna pohlavím. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že u pacientů s pozitivním testem na přítomnost protilátek proti ustekinumabu, byla tendence k vyšší clearance ustekinumabu.

Linearita dávek
U pacientů s psoriázou stoupala systémová expozice ustekinumabu (C_{max} a AUC) přibližně proporcionálně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg nebo po jednorázovém subkutánním podání dávek v rozmezí přibližně od 24 mg do 240 mg.

Jednorázová dávka versus opakované dávky
Časové profily koncentrace ustekinumabu v séru byly u pacientů s psoriázou po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním podání dávky obvykle predikovatelné. Po zahájení subkutánního dávkování v týdnu 0 a 4 a dále pak každý 12. týden, bylo ustáleného stavu koncentrací ustekinumabu v séru dosaženo do 28. týdne. Medián ustáleného stavu údolní/minimální koncentrace byl v rozmezí od 0,21 μg/ml do 0,26 μg/ml (45 mg) a od 0,47 μg/ml do 0,49 μg/ml (90 mg). Při subkutánním podávání ustekinumabu každých 12 týdnů nebyla v průběhu doby pozorována jeho kumulace v séru.

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Koncentrací ustekinumabu v ustáleném stavu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián minimálních koncentrací v ustáleném stavu při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 μg/ml do 2,24 μg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,61 μg/ml do 0,76 μg/ml. U pacientů s ulcerózní kolitidou se medián minimálních koncentrací v ustáleném stavu při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 2,69 μg/ml do 3,09 μg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,92 μg/ml do 1,19 μg/ml. Minimální hladiny ustekinumabu v ustáleném stavu dosahované při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s minimálními koncentracemi v ustáleném stavu po podávání 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku
V populační farmakokinetické analýze za použití údajů od pacientů s psoriázou bylo zjištěno, že tělesná hmotnost je nejvýznamnější proměnnou ovlivňující clearance ustekinumabu. Medián CL/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 55 %. Medián V/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 37 %. Mediány údolních/minimálních koncentrací ustekinumabu v séru byly u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (> 100 kg), kteří dostávali dávku 90 mg, srovnatelné s pacienty s nižší tělesnou hmotností (≤ 100 kg), kteří dostávali dávku 45 mg. Podobné výsledky byly získány z konfirmační populační farmakokinetické analýzy za použití údajů od pacientů s psoriatickou artritidou.

Úprava frekvence dávkování
U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou měly na základě pozorovaných údajů a analýz populační farmakokinetiky randomizované subjekty, u kterých odpověď na léčbu odezněla, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých odpověď neodezněla. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se

zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti. U ulcerózní kolitidy simulace založené na modelu populační farmakokinetiky ukázaly, že úprava dávkování z 90 mg každých 12 týdnů na každých 8 týdnů by měla vést ke trojnásobnému zvýšení minimálních koncentrací ustekinumabu v ustáleném stavu. Navíc byl na základě údajů z klinických hodnocení u pacientů s ulcerózní kolitidou prokázán pozitivní vztah expozice-odpovědi mezi minimálními koncentracemi a klinickou odpovědí a hojením sliznic.

Zvláštní populace
U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších pacientů nebyly specifické studie provedeny.

Farmakokinetika ustekinumabu byla obecně srovnatelná u pacientů s psoriázou a ulcerózní kolitidou asijského a neasijského původu.

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

V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné účinky tabáku nebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

Biologická dostupnost ustekinumabu po podání injekční stříkačkou nebo předplněným perem byla srovnatelná.

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

Za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymatickou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n=18) byla provedena studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1. U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly při souběžném užívání s usektinumabem ve schváleném doporučeném dávkování pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrát CYP1A2), warfarinu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), dextromethorfanu (substrát CYP2D6) ani midazolamu (substrát CYP3A) (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 6 až 17 let léčených doporučenou dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti byly obecně srovnatelné s těmi jako u dospělých s psoriázou léčených dávkou pro dospělé. Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 12 až 17 let (CADMUS) léčených polovinou doporučené dávky stanovené na základě tělesné hmotnosti byly obecně nižší než u dospělých.

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou byly obecně srovnatelné se sérovými koncentracemi pozorovanými u dospělých pacientů.

U pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a u kterých byly nízké hladiny ustekinumabu, bylo dávkování upraveno na udržovací léčbu každé 4 týdny. Po zvýšení dávky se sérové koncentrace

ustekinumabu zvýšily a byly v rozmezí koncentrací při schválené doporučené dávce u dospělých léčených každých 8 týdnů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

STELARA 45 mg injekční roztok
2 roky

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
3 roky

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
3 roky

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dnů v původním obalu, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum exspirace vytištěné na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data exspirace, podle toho, co nastane dříve.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku nebo předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

STELARA 45 mg injekční roztok
0,5 ml roztoku ve 2 ml injekční lahvičce ze skla třídy I uzavřené potahovanou zátkou z butylové pryže.

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
0,5 ml roztoku v 1 ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly obsahujícím suchou přírodní pryž (derivát latexu). Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostní krytkou.

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
1 ml roztoku v 1 ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly obsahujícím suchou přírodní pryž (derivát latexu). Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostní krytkou.

Přípravek STELARA je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku nebo 1 předplněnou injekční stříkačku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičkou nebo předplněnou injekční stříkačkou se nesmí třepat. Před subkutánním podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průhledných nebo bílých proteinových částic. Tento výskyt není u bílkovinných roztoků neobvyklý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice. Před podáním má STELARA dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

STELARA neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý zbylý roztok v injekční lahvičce a injekční stříkačce. STELARA je dodávána jako sterilní roztok v jednorázové injekční lahvičce nebo jednorázové předplněné injekční stříkačce. Injekční stříkačka, jehla a injekční lahvička nesmí být nikdy použity opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při používání jednorázové injekční lahvičky se doporučuje injekční stříkačka o objemu 1 ml s jehlou 27 G dlouhou ½-palce (13 mm).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

STELARA 45 mg injekční roztok
EU/1/08/494/001

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/08/494/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici ne webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněném peru
STELARA 90 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1,0 ml.

Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý, s cílovou hodnotou pH 6,0 a přibližnou osmolalitou 314 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ložisková psoriáza

STELARA je indikována k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, methotrexátu (MTX) nebo PUVA (psoralen a ultrafialové záření A), nebo kteří tyto léčby netolerují nebo jsou u nich kontraindikovány (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida (PsA)

STELARA, samostatně nebo v kombinaci s MTX, je indikována k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na předchozí nebiologické onemocnění modifikující antirevmatické přípravky (DMARD) nebyla dostatečná (viz bod 5.1).

Crohnova choroba

Přípravek STELARA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α) nebyla dostatečná, anebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, anebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF-α).

Ulcerózní kolitida

Přípravek STELARA je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla

dostatečná, anebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

STELARA je určena k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, na které je přípravek STELARA indikován, a který bude léčbu řídit a dohlížet na ni.

Dávkování

Ložisková psoriáza
Doporučené dávkování přípravku STELARA je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů.

U pacientů, u kterých se neobjeví odpověď na léčbu do 28. týdne, je nutno zvážit ukončení léčby.

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg
U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je počáteční dávka 90 mg subkutánně, následovaná dávkou 90 mg o 4 týdny později a dále pak v intervalu 12 týdnů. U těchto pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg byla dávka 45 mg také účinná, ale s dávkou 90 mg byla u těchto pacientů vyšší účinnost (viz bod 5.1, tabulka 2).

Psoriatická artritida (PsA)
Doporučené dávkování přípravku STELARA je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů. Alternativně může být u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg použita dávka 90 mg.

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď je třeba zvážit vysazení léčby.

Starší pacienti
Pro starší pacienty (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku STELARA u dětí s psoriázou do 6 let věku nebo u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let nebyly stanoveny. Předplněné pero nebylo u pediatrické populace studováno a pro použití u pediatrických pacientů se nedoporučuje. Ohledně dávkování a způsobu podání u pediatrických pacientů s psoriázou ve věku 6 let a starších viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro předplněnou injekční stříkačku.

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida
V léčebném režimu se první dávka podává intravenózně. Ohledně dávkování intravenózního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok.

K prvnímu subkutánnímu podání 90 mg přípravku STELARA musí dojít v 8. týdnu po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů.

Pacienti, kteří v 8 týdnech nevykazují dostatečnou terapeutickou odpověď po první subkutánní dávce, mohou dostat druhou subkutánní dávku již po 8 týdnech (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých dojde ke snížení odpovědi na léčbu při dávkování jednou za 12 týdnů, mohou mít prospěch ze zvýšené frekvence podávání každých 8 týdnů (viz bod 5.1 a bod 5.2).

Pacienti mohou následně obdržet dávku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů v souvislosti

s klinickým zhodnocením (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo 16 týdnů po přechodu na udržovací dávku každých 8 týdnů, je třeba zvážit ukončení léčby.

Během léčby přípravkem STELARA lze nadále podávat imunomodulátory a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří na léčbu přípravkem STELARA odpověděli, lze kortikosteroidy v souladu se standardní péčí snížit nebo vysadit.

Pokud se při Crohnově chorobě nebo ulcerózní kolitidě léčba přeruší, je obnovení léčby subkutánním podáváním každých 8 týdnů bezpečné a účinné.

Starší osoby
U starších pacientů (≥ 65 let) není úprava dávkování nutná (viz bod 4.4).

Zhoršená funkce ledvin a jater
U této populace pacientů nebyl přípravek STELARA studován. Nelze dát žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku STELARA při léčbě Crohnovy choroby u pediatrických pacientů mladších než 2 roky nebo ulcerózní kolitidy u dětí mladších 2 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Předplněné pero nebylo u pediatrické populace hodnoceno a k použití u pediatrických pacientů se nedoporučuje. Ohledně dávkování a způsobu podání u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a předplněné injekční stříkačky.

Způsob podání
Předplněná pera STELARA 45 mg a 90 mg jsou určena pouze k subkutánní injekci. Je-li to možné, neměly by jako místa vpichu injekce být používány oblasti kůže postižené psoriázou.

Po náležitém zaškolení subkutánní aplikace, a pokud to lékař uzná za vhodné, si mohou přípravek STELARA aplikovat sami pacienti nebo jejich pečovatelé. U těchto pacientů má však lékař zajistit náležitou kontrolu. Pacienti nebo jejich pečovatelé by měli být poučeni, aby si injikovali předepsané množství přípravku STELARA podle návodu uvedeného v příbalové informaci. Podrobné návody pro aplikaci jsou uvedeny v příbalové informaci.

Návod pro přípravu a zvláštní opatření pro zacházení je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané herpes simplex 2) a parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

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

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

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

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

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

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

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

Během poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolitidy, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující se pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčbu ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit adekvátní léčba (viz bod 4.8).

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

Citlivost na latex
Krytka jehly uvnitř spodní krytky předplněného pera je vyrobena ze suché přírodní pryže (derivát latexu), která může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

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

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

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

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

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

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

Závažné onemocnění kůže
U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s ložiskovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou by si měli lékaři pozorně všímat příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem STELARA by měla být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

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

Zvláštní populace

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

Pomocná látka se známým účinkem

Obsah polysorbátu 80
Přípravek STELARA obsahuje 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) nebo 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbátu 80 (E 433) v jedné jednotce dávky, což odpovídá 0,04 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem STELARA.

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

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

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost přípravku STELARA v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologických nebo fototerapie. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost přípravku STELARA neprokázal (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

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

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

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

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno.
U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u kojence nedetekovatelné.

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných obdobích klinických studií u dospělých byly nazofaryngitida (vyskytující se u 6,9 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,4 % pacientů léčených placebem) a bolest hlavy (vyskytující se u 7,0 % ustekinumabem léčených pacientů a u 5,2 % pacientů léčených placebem). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl hlášen u přípravku STELARA, byly závažné reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce
Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 hodnoceních fáze 2 a fáze 3 u 6 710 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 826 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici přípravku STELARA v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou po dobu nejméně 6 měsíců (4 577 pacientů) nebo nejméně 1 roku (3 648 pacientů), 2 194 pacientů s psoriázou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou bylo exponováno nejméně 5 let.

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

(z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	**Frekvence: nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, sinusitida Méně časté: celulitida, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: zduření nosní sliznice Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, indurace, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

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

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 227 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Frekvence infekcí

u pacientů léčených ustekinumabem byla 0,85/pacientorok, incidence závažných infekcí byla v této skupině pacientů 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, celulitidu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

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

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

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na 15 205 pacientoroků působení ustekinumabu u 6 710 pacientů byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním, 0,6 roku u Crohnovy choroby a 2,3 roku u studií s ulcerózní kolitidou. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů ze sledovaného období 15 205 pacientoroků (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná incidence = 0,94 [95 % interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], přizpůsobeno věku, pohlaví a rase). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Výskyt nemelanomových kožních malignit byl 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků sledovaného období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se skvamocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce
Během kontrolovaných období v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy s ustekinumabem, byly vyrážka a kopřivka pozorovány u < 1 % pacientů (viz bod 4.4). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí u pacientů s anamnézou syndromu alfa-gal, což je alergie na maso savců nebo výrobky z masa savců, nebo s přítomností protilátek IgE proti molekule alfa-gal. Ve většině těchto případů se reakce objevily v době prvního podání přípravku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky
případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku
Ustekinumab je zcela lidská IgG1κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL(-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12Rβ1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12Rβ1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buněk a diferenciaci a aktivaci CD4+ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotyp, IL-23 indukuje T helper 17 (Th17) cestou. Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

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

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

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

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

Klinická účinnost

Ložisková psoriáza (dospělí)
Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 1 996 pacientů ve dvou randomizovaných dvojitě slepých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu. V randomizované, zaslepené, aktivně kontrolované studii byl dodatečně porovnáván ustekinumab a etanercept u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří měli neadekvátní odpověď na léčbu, intoleranci nebo kontraindikaci na cyklosporin, MTX nebo PUVA.

V Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. 53 % těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, netolerovalo ji nebo u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále dostávali stejnou dávku každý 12. týden. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali

placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 dostali ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg) ve zkříženém uspořádání, který pak dostávali každý 12. týden. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu 75 PASI (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, tj. relativní zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každý 12. týden ustekinumab nebo placebo (tj. léčba byla vysazena). U pacientů, kteří byli při opětovné randomizaci v týdnu 40 zařazeni do placebové skupiny, bylo podávání ustekinumabu v původním dávkovacím režimu znovu zahájeno poté, když u nich došlo k nejméně k 50 % ztrátě jejich zlepšení PASI skóre docíleného ve 40. týdnu. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

V Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2) bylo hodnoceno 1 230 pacientů. 61 % těchto pacientů buď neodpovídalo na léčbu, netolerovalo ji nebo u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále dostali další dávku v týdnu 16. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4. V týdnu 12 a 16 dostali ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg) ve zkříženém uspořádání. Po prvním podání studované léčby byli všichni pacienti sledováni po dobu až 52 týdnů.

V Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) bylo hodnoceno 903 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, u kterých byla neadekvátní odpověď na léčbu, byli intolerantní k jiné systémové léčbě, či u nich byla jiná systémová léčba kontraindikována. V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ustekinumabu a etanerceptu. Během 12týdenní aktivně kontrolované části této studie byli pacienti randomizováni do skupiny s etanerceptem (50 mg dvakrát týdně) a 45 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4, nebo 90 mg ustekinumabu v týdnu 0 a 4.

V psoriatickém hodnocení 1 a 2 byly charakteristiky výchozího stavu onemocnění konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18 a mediánem výchozí Body Surface Area (BSA) ≥ 20 a medián DLQI (Dermatology Life Quality Index) byl mezi 10 až 12. Přibližně jedna třetina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 1) a jedna čtvrtina subjektů hodnocení (Psoriatické hodnocení 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejný výskyt obtíží byl také pozorován v Psoriatickém hodnocení 3.

Primárním cílovým parametrem v obou hodnoceních byl poměr pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli odpovědi PASI 75 ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 2 a 3).

Tabulka 2: Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 1 (PHOENIX 1) a Psoriatickém hodnocení 2 (PHOENIX 2)

	Týden 12 2 dávky (Týden 0 a Týden 4)			Týden 28 3 dávky (Týden 0, Týden 4 a Týden 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriatické hodnocení 1					
Počet randomizovaných pacientů	255	255	256	250	243
Odpověď PASI 50 N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) [a]	220 (86 %) [a]	228 (91 %)	234 (96 %)
Odpověď PASI 75 N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) [a]	170 (66 %) [a]	178 (71 %)	191 (79 %)
Odpověď PASI 90 N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) [a]	94 (37 %) [a]	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA[b] vyhojení nebo minimální léze N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) [a]	156 (61 %) [a]	146 (58 %)	160 (66 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Odpověď PASI 75 N (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	89	87	92	86	90
Odpověď PASI 75 N (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)

Psoriatické hodnocení 2					
Počet randomizovaných pacientů	410	409	411	397	400
Odpověď PASI 50 N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) [a]	367 (89 %) [a]	369 (93 %)	380 (95 %)
Odpověď PASI 75 N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) [a]	311 (76 %) [a]	276 (70 %)	314 (79 %)
Odpověď PASI 90 N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) [a]	209 (51 %) [a]	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA[b] vyhojení nebo minimální léze N (%)	18(4 %)	277 (68 %) [a]	300 (73 %) [a]	241 (61 %)	279 (70 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Odpověď PASI 75 N (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	120	112	121	110	119
Odpověď PASI 75 N (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

[a] p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s placebem (PBO).

[b] PGA = Celkové hodnocení lékařem (Physician Global Assessment)

Tabulka 3: Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) v Týdnu 12

	Psoriatické hodnocení 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	Ustekinumab 2 dávky (Týden 0 a Týden 4)	
		45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	347	209	347
Odpověď PASI 50 N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %)[a]
Odpověď PASI 75 N (%)	197 (57 %)	141 (67 %)[b]	256 (74 %)[a]
Odpověď PASI 90 N (%)	80 (23 %)	76 (36 %)[a]	155 (45 %)[a]
PGA vyhojení nebo minimální léze N (%)	170 (49 %)	136 (65 %)[a]	245 (71 %)[a]
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75 N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	96	58	103
Odpověď PASI 75 N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

[a] p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.

[b] p = 0,012 pro ustekinumab 45 mg ve srovnání s etanerceptem.

V Psoriatickém hodnocení 1 bylo přetrvání PASI 75 signifikantně lepší při kontinuální léčbě ve srovnání s vysazením léčby (p < 0,001). Podobné výsledky byly pozorovány s každou dávkou ustekinumabu. V 1. roce (týdnu 52) bylo PASI 75 u 89 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a 63 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby) (p < 0,001). V 18 měsících (týdnu 76) bylo PASI 75 u 84 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a 19 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby). V 3. roce (týdnu 148) bylo PASI 75 u 82 % pacientů opětně randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou. V 5. roce (týdnu 244) bylo PASI 75 u 80 % pacientů znovu randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou.

U pacientů opětně randomizovaných do skupiny s placebem, u kterých byla po ztrátě ≥ 50 % PASI znovu zahájena jejich původní léčba ustekinumabem, bylo během 12 týdnů po opětovném zahájení léčby znovu dosaženo zlepšení na PASI 75 u 85 %.

V Psoriatickém hodnocení 1 bylo v týdnu 2 a v týdnu 12 v každé skupině léčené ustekinumabem prokázáno, ve srovnání s placebem, významné zlepšení DLQI od výchozího stavu. Zlepšení se udrželo do týdne 28. Podobné významné zlepšení bylo pozorováno v Psoriatickém hodnocení 2 v týdnech 2 a 12 a udrželo se do týdne 24. V Psoriatickém hodnocení 1 bylo oproti placebu v každé skupině léčené ustekinumabem významné zlepšení psoriázy nehtů (Nail Psoriasis Severity Index), souhrnných skóre fyzické a mentální složky SF-36 a ve svědění dle Visual Analogue Scale (VAS). V Psoriatickém hodnocení 2 bylo také v každé skupině léčené ustekinumabem, ve srovnání s placebem, významné zlepšení Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ).

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)
Bylo prokázáno, že ustekinumab zlepšuje známky a příznaky, fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života a redukuje rychlost progrese periferního poškození kloubů u dospělých pacientů s aktivní PsA.

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byly hodnoceny u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných hodnoceních u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé (NSAID) nebo nemoc modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). U pacientů v těchto hodnoceních byla zjištěna PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez známek revmatoidních uzlíků (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), distální interfalangeální účastí (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Přes 70 % a 40 % pacientů v obou hodnoceních mělo na počátku entezitidu, resp. daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali podkožně dávku 45 mg, 90 mg, nebo placebo v týdnu 0 a 4 a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů (q12w). Přibližně 50 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek MTX (≤ 25 mg/týden).

V hodnocení PsA 1 (PSUMMIT I) a hodnocení PsA 2 (PSUMMIT II) bylo 80 %, resp. 86 % pacientů dříve léčených DMARD. V hodnocení 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF-α.
V hodnocení 2, byla většina pacientů (58 %, n = 180) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF-α, přičemž u více než 70 % z nich byla v jakémkoli čase trvání hodnocení léčba anti- TNF-α pozastavena na základě nedostatečné účinnosti nebo nesnášenlivosti.

Známky a příznaky
Léčba ustekinumabem vede k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpověď odpovídající American College of Rheumtalogy (ACR) 20. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4 níže.

Tabulka 4: Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studie 2 (PSUMMIT II) ve 24. týdnu

	Studie psoriatické artritidy 1			**Studie psoriatické artritidy 2**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Počet randomizovaných pacientů	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
Odpověď ACR 20, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %)[a]	101 (50 %)[a]	21 (20 %)	45 (44 %)[a]	46 (44 %)[a]
Odpověď ACR 50, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %)[a]	57 (28 %)[a]	7 (7 %)	18 (17 %)[b]	24 (23 %)[a]
Odpověď ACR 70, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %)[a]	29 (14 %)[a]	3 (3 %)	7 (7 %)[c]	9 (9 %)[c]
Počet pacientů ≥ 3 % BSA[d]	146	145	149	80	80	81

Odpověď PASI 75, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %)[a]	93 (62 %)[a]	4 (5 %)	41 (51 %)[a]	45 (56 %)[a]
Odpověď PASI 90, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %)[a]	65 (44 %)[a]	3 (4 %)	24 (30 %)[a]	36 (44 %)[a]
Kombinovaná odpověď PASI 75 a ACR 20, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %)[a]	62 (42 %)[a]	2 (3 %)	24 (30 %)[a]	31 (38 %)[a]
Počet pacientů ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpověď ACR 20, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA[d]	105	105	111	54	58	57
Odpověď PASI 75 n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Počet pacientů > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpověď ACR 20, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA[d]	41	40	38	26	22	24
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] $p = NS$

[d] Počet pacientů s ≥ 3 % BSA počáteční poškození kůže psoriázou

Odpovědi ACR 20, 50 a 70 se nadále zlepšovaly nebo byly zachovány až do 52. týdne (hodnocení PsA 1 a 2) a 100. týdne (hodnocení PSA 1). V hodnocení PsA 1 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 ve 100. týdnu u 57 % (45 mg) resp. 64 % (90 mg). V hodnocení PsA 2 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 v 52. týdnu u 47 % (45 mg) resp. 48 % (90 mg)

Procento pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu změněné míry odpovědi PsA (PsARC), bylo u skupin s ustekinumabem také významně vyšší v porovnání s placebem. Odpovědi PsARC byly udrženy až do 52. a 100. týdne. Ve skupině pacientů s dominující symptomatologií spondylitida s periferní artritidou a léčených ustekinumabem, došlo ve 24. týdnu ke zlepšení skóre Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) o 50 % a 70 % v porovnání s placebem.

Odpovědi pozorované u skupin léčených ustekinumabem byly podobné u pacientů užívajících současně MTX a byly udrženy až do 52. a 100. týdne. U pacientů dříve léčených anti-TNF přípravky, kteří dostávali ustekinumab bylo dosaženo větší odpovědi ve 24. týdnu, než u pacientů užívajících placebo (ACR-20 odpověď v týdnu 24 u 45 mg a 90 mg byla 37 % resp. 34 %, ve srovnání s placebem 15 %, $p < 0,05$) a odpovědi byly udrženy až do 52. týdne.

V hodnocení PsA 1 u pacientů s entezitidou a daktylitidou bylo na počátku významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy pozorováno ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. V hodnocení PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a skóre numerického zlepšení (statisticky nevýznamného) daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem 90 mg ($p = NS$) ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

RTG odpověď

Strukturální poškození jak rukou tak nohou bylo vyjádřeno jako souhrnná změna skóre podle Van der Heijde - Sharp (vdH - S skóre) upraveného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních kloubů rukou, ve srovnání s výchozím stavem. Byla provedena pre-specifikovaná integrovaná analýza kombinující data od 927 pacientů v obou hodnoceních PsA 1 a 2. Ustekinumab prokázal statisticky

významné snížení rychlosti progrese strukturálního poškození v porovnání s placebem, měřeno pomocí změny od výchozího stavu do 24. týdne v souhrnném modifikovaném skóre vdH – S (průměr ± SD skóre byl 0,97 ± 3,85 ve skupině s placebem ve srovnání s 0,40 ± 2,11 a 0,39 ± 2,40 u ustekinumabu 45 mg ($p < 0,05$) resp. 90 mg ($p < 0,001$) skupiny). Tento efekt byl tažen hodnocením PsA 1. Účinek byl považován za prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. (integrovaná analýza) a 100. týdne (hodnocení PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím
U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při hodnocení pomocí dotazníku index funkční disability (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*, HAQ-DI). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného ≥ 0,3 zlepšení v HAQ-DI skóre od výchozí hodnoty bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu, které bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne. Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F) skóre ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body FACIT -F) bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

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

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

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba anti-TNF-α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí anti-TNF-α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí anti-TNF-α terapie. V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % anti-TNF-α terapie netolerovalo.

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

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 5). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 5: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI-2

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
70 bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů
* Selhání na anti-TNF-α
** Selhání na konvenční terapii
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

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

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené ustekinumabem (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávkou)

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

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi
* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem.
† Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvávali ve 100 bodové klinické odpovědi na ustekinumab
‡ Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba anti-TNF-α
§ Pacienti, kteří byli vůči anti-TNF-α refrakterní/intolerantní
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako hodnoty indexu aktivity Crohnovy choroby (CDAI) skóre ≥ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o ≥ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování klinické remise dosáhlo ve 41,4 % případů.

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

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

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

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

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

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

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

Ulcerózní kolitida

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

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

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

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

Ve studii UNIFI-I byl v 8. týdnu signifikantně větší podíl pacientů v klinické remisi ve skupině léčené ustekinumabem v porovnání s placebem (tabulka 7). Již ve 2. týdnu, při první návštěvě plánované ve studii a při každé další následné návštěvě, vyšší podíl pacientů léčených ustekinumabem neměl žádné rektální krvácení nebo dosáhl normální frekvence stolice v porovnání s pacienty léčenými placebem. Významné rozdíly v parciálním Mayo skóre a symptomatické remisi byly mezi ustekinumabem a placebem pozorovány již ve 2. týdnu.

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

Tabulka 7: Souhrn klíčových výsledků účinnosti UNIFI-I (8. týden)

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

Symptomatická remise‡	23 %	45 %[b]
Kombinovaná symptomatická remise a slizniční hojení⸸	8 %	21 %[b]

£ Infuzní dávka ustekinumabu pomocí dávkovacího režimu založeného na tělesné hmotnosti specifikovaná v *tabulce 1 souhrnu údajů o přípravku STELARA 130 mg koncentrát pro infuzní roztok*.

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

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

¥ Antagonista TNF-α a/nebo vedolizumab.

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

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

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

[a] $p < 0,001$

[b] Nominálně významné ($p < 0,001$)

[c] Nominálně významné ($p < 0,05$)

Studie UNIFI-M hodnotila 523 pacientů, kteří ve studii UNIFI-I dosáhli klinické odpovědi po jednom intravenózním podání ustekinumabu. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým se po dobu 44 týdnů podával subkutánní udržovací režim buď 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebo (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku STELARA injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo souhrnu údajů o přípravku pro předplněné pero).

Ve 44. týdnu byly v klinické remisi v porovnání se skupinou léčenou placebem významně větší podíly pacientů z obou skupin léčených ustekinumabem (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Souhrn klíčových parametrů účinnosti ve studii UNIFI-M (44. týden; 52 týdnů od zahájení indukční dávky)

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

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

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

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

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

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

Bezpečnostní analýza zahrnující 457 pacientů (1289,9 pacientoroků) sledovaných až 220 týdnů ukázala, že bezpečnostní profil mezi 44. a 220. týdnem byl srovnatelný s profilem pozorovaným až do 44. týdne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunogenita
Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance ustekinumabu u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou. Nebyla však pozorována žádná snížená

účinnost. Není žádná viditelná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou. U pediatrické populace nebylo předplněné pero studováno a nedoporučuje se pro používání u pediatrických pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Medián doby dosažení maximální koncentrace v séru (t_{max}) byl 8,5 dne po jednorázové subkutánní dávce 90 mg aplikované zdravým jedincům. Mediány hodnot t_{max} ustekinumabu po subkutánním podání jedné dávky 45 mg, nebo 90 mg pacientům s psoriázou byly srovnatelné s hodnotami nalezenými u zdravých jedinců.

Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou stanovena na 57,2 %.

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

Biotransformace
Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace
Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg.
Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s psoriázou, s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou přibližně 3 týdny. Napříč všemi hodnoceními s psoriázou se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů.
V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem 15,7 l. CL/F ustekinumabu nebyla ovlivněna pohlavím. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že u pacientů s pozitivním testem na přítomnost protilátek proti ustekinumabu, byla tendence k vyšší clearance ustekinumabu.

Linearita dávek
U pacientů s psoriázou stoupala systémová expozice ustekinumabu (C_{max} a AUC) přibližně proporcionálně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg nebo po jednorázovém subkutánním podání dávek v rozmezí přibližně od 24 mg do 240 mg.

Jednorázová dávka versus opakované dávky
Časové profily koncentrace ustekinumabu v séru byly u pacientů s psoriázou po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním podání dávky obvykle predikovatelné. Po zahájení subkutánního dávkování v týdnu 0 a 4 a dále pak každý 12. týden, bylo koncentrací ustekinumabu v ustáleném stavu v séru dosaženo do 28. týdne. Medián údolní/minimální koncentrace v ustáleném stavu byl v rozmezí od 0,21 μg/ml do 0,26 μg/ml (45 mg) a od 0,47 μg/ml do 0,49 μg/ml (90 mg). Při subkutánním podávání ustekinumabu každých 12 týdnů nebyla v průběhu doby pozorována jeho kumulace v séru.

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Koncentrací ustekinumabu v ustáleném stavu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián minimálních koncentrací v ustáleném stavu při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 μg/ml do 2,24 μg/ml a při podávání každých

12 týdnů od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml. U pacientů s ulcerózní kolitidou se medián minimálních koncentrací v ustáleném stavu při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 2,69 µg/ml do 3,09 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,92 µg/ml do 1,19 µg/ml. Minimální hladiny ustekinumabu v ustáleném stavu dosahované při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s minimálními koncentracemi ustekinumabu v ustáleném stavu po podávání 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku
V populační farmakokinetické analýze za použití údajů od pacientů s psoriázou bylo zjištěno, že tělesná hmotnost je nejvýznamnější proměnnou ovlivňující clearance ustekinumabu. Medián CL/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 55 %. Medián V/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 37 %. Mediány údolních/minimálních koncentrací ustekinumabu v séru byly u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (> 100 kg), kteří dostávali dávku 90 mg, srovnatelné s pacienty s nižší tělesnou hmotností (≤ 100 kg), kteří dostávali dávku 45 mg. Podobné výsledky byly získány z konfirmační populační farmakokinetické analýzy za použití údajů od pacientů s psoriatickou artritidou.

Úprava frekvence dávkování
U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou měly na základě pozorovaných údajů a analýz populační farmakokinetiky randomizované subjekty, u kterých odpověď na léčbu odezněla, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých odpověď neodezněla. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti. U ulcerózní kolitidy simulace založené na modelu populační farmakokinetiky ukázaly, že úprava dávkování z 90 mg každých 12 týdnů na každých 8 týdnů by měla vést ke trojnásobnému zvýšení minimálních koncentrací ustekinumabu v ustáleném stavu. Navíc byl na základě údajů z klinických hodnocení u pacientů s ulcerózní kolitidou prokázán pozitivní vztah expozice-odpovědi mezi minimálními koncentracemi a klinickou odpovědí a hojením sliznic.

Zvláštní populace
U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších pacientů nebyly specifické studie provedeny.

Farmakokinetika ustekinumabu byla obecně srovnatelná u pacientů s psoriázou a ulcerózní kolitidou asijského a neasijského původu.

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

V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné účinky tabáku nebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

Biologická dostupnost ustekinumabu po podání injekční stříkačkou nebo předplněným perem byla srovnatelná.

U pediatrické populace s psoriázou nebylo předplněné pero studováno a nedoporučuje se pro používání u pediatrických pacientů.

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

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n=18). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu (substrátu CYP2D6), nebo midazolamu (substrátu CYP3A), při jejich souběžném užívání s usektinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněném peru
3 roky

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněném peru
3 roky

Jednotlivá předplněná pera mohou být uchovávána při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dnů v původním obalu, aby byla chráněna před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněné pero poprvé vyjmuto z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum exspirace vytištěné na krabičce. Jakmile bylo

předplněné pero uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Předplněné pero zlikvidujte, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data exspirace, podle toho, co nastane dříve.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera uchovávána při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněném peru
0,5 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce (sklo třídy I) s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli sestavená do předplněného pera s pasivním chráničem jehly. Krytka jehly uvnitř spodní krytky předplněného pera obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu).

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněném peru
1 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce (sklo třídy I) s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a sestavená do předplněného pera s pasivním chráničem jehly. Krytka jehly uvnitř spodní krytky předplněného pera obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu).

Přípravek STELARA je k dispozici v balení obsahujícím 1 předplněné pero.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněným perem se nesmí třepat. Před subkutánním podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průhledných nebo bílých proteinových částic. Tento výskyt není u bílkovinných roztoků neobvyklý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice. Před podáním má STELARA dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

STELARA neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý zbylý roztok v přeplněném peru. Přípravek STELARA je dodáván jako sterilní jednorázové předplněné pero. Předplněné pero nesmí být nikdy použito opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

STELARA 45 mg injekční roztok v předplněném peru
EU/1/08/494/006

STELARA 90 mg injekční roztok v předplněném peru
EU/1/08/494/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici ne webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.