# ANEKS I

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STELARA, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu (5 mg/ml).

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, o docelowym pH 6,0 i przybliżonej osmolalności 288 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Crohna u osób dorosłych

Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNFα.

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną lub biologiczną albo nietolerancja tych terapii.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u osób dorosłych

Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy STELARA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Produkt leczniczy STELARA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy stosować wyłącznie w celu podania dożylnej dawki rozpoczynającej leczenie.

Dawkowanie

*Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego*
Leczenie produktem leczniczym STELARA rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylnej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg zgodnie z tabelą 1 (przygotowanie roztworu - patrz punkt 6.6).

*Tabela 1: Początkowa dożylna dawka produktu leczniczego STELARA*

| **Masa ciała pacjenta w czasie podania** | **Zalecana dawka[a]** | **Liczba fiolek 130 mg** |
|---|---|---|
| ≤ 55 kg | 260 mg | 2 |
| > 55 kg do ≤ 85 kg | 390 mg | 3 |
| > 85 kg | 520 mg | 4 |

[a] około 6 mg/kg

Pierwszą dawkę podskórną należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylnej. Informacje na temat dalszego schematu dawkowania podskórnego znajdują się w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego STELARA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu.

*Pacjenci w podeszłym wieku*
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenia czynności nerek i wątroby*
Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego STELARA w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

*Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 lat)*
*Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg (dawkowanie na podstawie powierzchni ciała pacjenta - BSA)*
Leczenie należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki dożylnej obliczonej na podstawie powierzchni ciała pacjenta (ang. *body surface area*, BSA), patrz tabela 2. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg zgodnie z tabelą 2.

*Tabela 2: Początkowa dożylna dawka produktu leczniczego STELARA*

| **Zakres BSA ($m^2$) pacjenta w czasie podania Masa ciała < 40 kg** | **Zalecana dawka (mg)** | **Objętość roztworu do infuzji (ml)** | **Liczba fiolek 130 mg** |
|---|---|---|---|
| 0,40 do <0,62 | 130 mg | 26 ml | 1 fiolka |
| 0,62 do <0,95 | 200 mg | 40 ml | 2 fiolki |
| 0,95 do <1,25 | 260 mg | 52 ml | 2 fiolki |
| ≥1,25 | 325 mg | 65 ml | 3 fiolki |

*Pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg (dawkowanie na podstawie masy ciała pacjenta)*
Leczenie produktem STELARA należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki dożylnej obliczonej na podstawie masy ciała pacjenta. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg zgodnie z tabelą 3 (przygotowanie roztworu - patrz punkt 6.6).

*Tabela 3: Początkowa dożylna dawka produktu leczniczego STELARA*

| Masa ciała pacjenta w czasie podania | Zalecana dawka[a] | Liczba fiolek 130 mg |
|---|---|---|
| ≥ 40 kg do ≤ 55 kg | 260 mg | 2 |
| > 55 kg do ≤ 85 kg | 390 mg | 3 |
| > 85 kg | 520 mg | 4 |

[a] około 6 mg/kg

Pierwszą dawkę podskórną należy podać w 8. tygodniu po dawce dożylnej. Informacje na temat dalszego schematu dawkowania podskórnego znajdują się w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego STELARA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

*Dzieci*
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego STELARA u dzieci z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 2 lat i o masie ciała poniżej 10 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Produkt leczniczy STELARA 130 mg jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zakażenia
Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych zakażeń oraz reaktywować zakażenia utajone. W trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy STELARA (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano zakażenia oportunistyczne, w tym reaktywację gruźlicy, inne oportunistyczne zakażenia bakteryjne (w tym atypowe zakażenie prątkami gruźlicy, zapalenie opon mózgowych wywołane przez pałeczki *Listeria*, zapalenie płuc wywołane przez pałeczki *Legionella* oraz nokardiozę), oportunistyczne zakażenia grzybicze, oportunistyczne zakażenia wirusowe (w tym zapalenie mózgu wywołane przez wirus opryszczki pospolitej *Herpes simplex 2*) oraz zakażenia pasożytnicze (w tym toksoplazmozę oczną).

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego STELARA u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym STELARA należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego STELARA nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego STELARA należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego STELARA u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy STELARA, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy, w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego STELARA nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe
Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy STELARA w trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może być większe u pacjentów z łuszczycą, którzy w trakcie choroby byli leczeni innymi lekami biologicznymi.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania produktu leczniczego STELARA. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu leczniczego STELARA u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, pacjentów wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PUVA, należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry (patrz punkt 4.8).

Ogólnoustrojowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości
Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego STELARA (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych stwierdzano reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym reakcje anafilaktyczne na infuzję. W przypadku wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie ustekinumabu.

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe
W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie produktu leczniczego STELARA obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia

produktem leczniczym STELARA należy regularnie oceniać czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Szczepienia
Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)] jednocześnie z produktem leczniczym STELARA. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy STELARA. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym STELARA powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.5 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym STELARA mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym STELARA nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwtężcowe (patrz punkt 5.1).

Jednoczesna terapia immunosupresyjna
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu leczniczego STELARA oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych dotyczących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego STELARA. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego STELARA. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego STELARA oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia
Produkt leczniczy STELARA nie był badany u pacjentów, u których stosowana była immunoterapia alergii. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy STELARA wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne
Zgłaszano przypadki złuszczającego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą po zastosowaniu leczenia ustekinumabem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z łuszczycą plackowatą, jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczyca erytrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczającego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego STELARA, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem
U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczniem, w tym skórnego tocznia rumieniowatego i zespołu toczniopodobnego. Jeśli wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub jeśli towarzyszy im ból stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się do lekarza. W przypadku potwierdzenia rozpoznania choroby związanej z toczniem, należy przerwać stosowanie ustekinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*
U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy STELARA, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by określić, czy reagują oni inaczej niż młodsi pacjenci. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

*Zawartość sodu*
Produkt leczniczy STELARA zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu". Jednak produkt leczniczy STELARA jest rozcieńczany w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

*Zawartość polisorbatu 80*
Produkt leczniczy STELARA zawiera 10,8 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,40 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym STELARA.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych 3. fazy, u pacjentów chorujących na łuszczycę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyroksyny) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (> 5% badanej populacji) przyjmowało jednocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ, 6-merkaptopuryna, azatiopryna i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNFα u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNFα i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki badania *in vitro* i badania fazy 1. u pacjentów z aktywną chorobą Crohna nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego STELARA w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego STELARA. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego STELARA (patrz punkt 4.4).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża
Dane zebrane prospektywnie z umiarkowanej liczby ciąż po ekspozycji na produkt STELARA, ze znanymi wynikami, w tym ponad 450 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych u noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego STELARA w okresie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w okresie ciąży. Kliniczny wpływ tego faktu nie jest znany, jednak ryzyko zakażenia u niemowląt narażonych w okresie płodowym na ustekinumab może być zwiększone po urodzeniu.
Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Karmienie piersią
Ograniczone dane pochodzące z literatury sugerują, że ustekinumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po podaniu doustnym. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u niemowląt karmionych piersią decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać leczenie produktem leczniczym STELARA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego STELARA dla matki.

Płodność
Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt STELARA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych okresach badań klinicznych u osób dorosłych były: zapalenie nosogardła (występujące u 6,9% pacjentów leczonych ustekinumabem oraz u 5,4% pacjentów otrzymujących placebo) oraz bóle głowy (występujące u 7,0% pacjentów leczonych ustekinumabem oraz u 5,2% pacjentów otrzymujących placebo). Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu produktu leczniczego STELARA, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz punkt 4.4). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab u dorosłych podczas 14 badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 6710 pacjentów (4135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1749 pacjentów z chorobą Crohna i 826 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Obejmowały one zastosowanie produktu leczniczego STELARA w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez co najmniej 6 miesięcy (4577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3648 pacjentów). 2194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1148 pacjentów z łuszczycą lub chorobą Crohna było narażonych przez co najmniej 5 lat.

Tabela 4 przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

*Tabela 4: Lista działań niepożądanych*

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Częstość występowania: działanie niepożądane** |
|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok<br>Niezbyt często: zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka)<br>Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy) |
| Zaburzenia psychiczne | Niezbyt często: depresja |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często: zawroty głowy, bóle głowy<br>Niezbyt często: porażenie nerwu twarzowego |

| | |
|---|---|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często: ból jamy ustnej i gardła<br>Niezbyt często: przekrwienie jamy nosowej<br>Rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc<br>Bardzo rzadko: organizujące się zapalenie płuc* |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Często: biegunka, nudności, wymioty |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często: świąd<br>Niezbyt często: łuszczyca krostkowa, złuszczanie skóry, trądzik<br>Rzadko: złuszczające zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością<br>Bardzo rzadko: pemfigoid pęcherzowy, skórny toczeń rumieniowaty |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów<br>Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia<br>Niezbyt często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia |

* Patrz punkt 4.4 Ogólnoustrojowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Opis wybranych działań niepożądanych

*Zakażenia*
W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna wśród pacjentów leczonych ustekinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. W okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, częstość występowania infekcji wynosiła 1,36 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,34 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia wystąpiły z częstością 0,03 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (30 przypadków ciężkich infekcji w grupie 930 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stanowiących 15 227 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Częstość występowania infekcji wynosiła 0,85 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,02 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (289 przypadków ciężkich infekcji w grupie 15 227 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje obejmowały przypadki zapalenia płuc, ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit oraz zakażeń wirusowych.

W badaniach klinicznych u pacjentów z postacią gruźlicy utajonej, którzy jednocześnie przyjmowali izoniazyd, nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

*Nowotwory złośliwe*
W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,11 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów

przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reprezentujących 15 205 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,50 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ta częstość występowania nowotworów złośliwych odnotowana u pacjentów leczonych ustekinumabem była porównywalna z częstością spodziewaną w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 0,94 [95% przedział ufności: 0,73; 1,18], dostosowany do wieku, płci i rasy). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, czerniak, rak okrężnicy i odbytnicy i rak piersi. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,46 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjento-lat obserwacji). Stosunek liczby pacjentów z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kolczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

*Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją*
W badaniach dożylnej indukcji leczenia choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych nie stwierdzono przypadków anafilaksji ani innych ciężkich reakcji związanych z infuzją po podaniu pojedynczej dawki dożylnej. W tych badaniach 2,2% z 785 pacjentów otrzymujących placebo i 1,9% z 790 pacjentów leczonych zalecaną dawką ustekinumabu zgłaszało zdarzenia niepożądane występujące podczas lub w ciągu godziny od infuzji. W badaniu dotyczącym choroby Crohna u dzieci i młodzieży wystąpiła jedna ciężka i jedna niecięższka reakcja związana z infuzją. W badaniu dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży wystąpiła jedna ciężka i dwie niecięższkie reakcje związane z infuzją.
Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym reakcje anafilaktyczne na infuzję (patrz punkt 4.4). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono kilka przypadków ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów z zespołem alfa-gal w wywiadzie, alergią na mięso ssaków lub produkty mięsne albo z obecnością przeciwciał IgE przeciwko alfa-gal. W większości tych przypadków reakcje wystąpiły w momencie pierwszego podania produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

*Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą*
Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w dwóch badaniach fazy 3. u dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie przeprowadzono u 110 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, leczonych do 60 tygodni, a drugie badanie przeprowadzono u 44 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, leczonych do 56 tygodni. Zasadniczo, zdarzenia niepożądane stwierdzone w tych dwóch badaniach z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu 1 roku były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

*Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z chorobą Crohna*
Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu badano w jednym badaniu fazy 1. i jednym badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z czynną chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.
34 pacjentów w badaniu fazy 1. obserwowano przez okres do 240 tygodni, a 101 pacjentów w badaniu fazy 3. obserwowano przez okres do 68 tygodni, odpowiednio. Zasadniczo profil bezpieczeństwa w tej kohorcie (n = 71) był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach u dorosłych z chorobą Crohna.

*Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego*
Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu badano w jednym badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W tym badaniu, 112 pacjentów obserwowano przez okres do 68 tygodni. Zasadniczo profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach u dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 6 mg/kg, podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05.

Mechanizm działania
Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów, chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężeń stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazie rozszerzonej badania do tygodnia 200.

Immunizacja
Podczas długoterminowego rozszerzenia badania nad łuszczycą 2 (PHOENIX 2), dorośli pacjenci leczeni produktem leczniczym STELARA przez co najmniej 3,5 roku, wykazali podobną odpowiedź przeciwciał na zarówno polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom, jak i szczepionki przeciwtężcowe, podobnie jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczycą nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciwpneumokokowych i przeciwtężcowych, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym STELARA i w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

*Choroba Crohna*
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną chorobą Crohna (z indeksem CDAI [ang. *Crohn's Disease Activity Index*] wynoszącym ≥ 220 i ≤ 450). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylnej indukcji leczenia (UNITI-1 i UNITI-2), a następnie 44-tygodniowego randomizowanego badania leczenia podtrzymującego dawkami podskórnymi (IM-UNITI), łącznie 52 tygodnie terapii.

Badania indukcji obejmowały 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI ≥ 100 punktów) w 6. tygodniu W obu badaniach dane dotyczące skuteczności zbierano i analizowano przez 8 tygodni. Dopuszczano możliwość jednoczesnego stosowania doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących, aminosalicylanów i antybiotyków i 75% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do grup, które otrzymały pojedynczą dożylną zalecaną stratyfikowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2), lub stałą dawkę 130 mg ustekinumabu, lub placebo w 0. tygodniu.

Pacjenci w badaniu UNITI-1 mieli niepowodzenie lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia anty-TNFα. Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1 wcześniejszej terapii anty-TNFα, a 52% miało niepowodzenie 2 lub 3 wcześniejszych terapii anty-TNFα. W tym badaniu 29,1% pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź na początku (*primary non-responders*), 69,4% utraciło wstępną odpowiedź (*secondary non-responders*), a 36,4% nie tolerowało leczenia anty-TNFα.

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF-α (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNFα, lecz nie mieli niepowodzenia tej terapii (31,4%).

W obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, u znacząco większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną i remisję w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu do placebo (tabela 5). Odpowiedź kliniczna i remisja u pacjentów leczonych ustekinumabem były znamienne już w 3. tygodniu i ulegały poprawie aż do 8. tygodnia. W tych badaniach indukcji leczenia, skuteczność była większa i trwalsza w grupie otrzymującej stratyfikowaną dawkę w porównaniu z grupą otrzymującą stałą dawkę 130 mg. Dlatego też zaleca się, by początkowa dawka dożylna była dostosowana do masy ciała.

*Tabela 5: Indukcja odpowiedzi klinicznej i remisja w badaniach UNITI-1 i UNITI-2*

| | **UNITI-1*** | | **UNITI-2**** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo N = 247** | **Zalecana dawka ustekinumabu N = 249** | **Placebo N = 209** | **Zalecana dawka ustekinumabu N = 209** |
| Remisja kliniczna, 8. tydzień | 18 (7,3%) | 52 (20,9%)[a] | 41 (19,6%) | 84 (40,2%)[a] |
| Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień | 53 (21,5%) | 84 (33,7%)[b] | 60 (28,7%) | 116 (55,5%)[a] |
| Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8. tydzień | 50 (20,2%) | 94 (37,8%)[a] | 67 (32,1%) | 121 (57,9%)[a] |
| Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień | 67 (27,1%) | 101 (40,6%)[b] | 66 (31,6%) | 106 (50,7%)[a] |
| Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień | 75 (30,4%) | 109 (43,8%)[b] | 81 (38,8%) | 135 (64,6%)[a] |

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej
Odpowiedź 70 punktów definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 70 punktów
* Niepowodzenia leczenia anty-TNFα
** Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

W badaniu leczenia podtrzymującego (IM-UNITI), oceniano 388 pacjentów, którzy uzyskali 100 punktów odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu w badaniach indukcji leczenia ustekinumabem UNITI-1 i UNITI-2. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat podskórnego dawkowania podtrzymującego 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, lub 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (informacje na temat zalecanego dawkowania podtrzymującego, patrz punkt 4.2 ChPL produktu leczniczego STELARA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu).

U znacząco większego odsetka pacjentów utrzymywała się remisja i odpowiedź kliniczna w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 6).

*Tabela 6: Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)*

| | **Placebo*** **N = 131†** | **90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128†** | **90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129†** |
|---|---|---|---|
| Remisja kliniczna | 36% | 53%[a] | 49%[b] |
| Odpowiedź kliniczna | 44% | 59%[b] | 58%[b] |
| Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów | 30% | 47%[a] | 43%[c] |
| Remisja kliniczna u pacjentów: | | | |
| w remisji na początku terapii podtrzymującej | 46% (36/79) | 67% (52/78)[a] | 56% (44/78) |
| którzy zostali włączeni z badania CRD3002‡ | 44% (31/70) | 63% (45/72)[c] | 57% (41/72) |
| którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNFα | 49% (25/51) | 65% (34/52)[c] | 57% (30/53) |
| którzy zostali włączeni z badania CRD3001§ | 26% (16/61) | 41% (23/56) | 39% (22/57) |

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

* Grupa placebo składała się z pacjentów z odpowiedzią na ustekinumab, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo na początku leczenia podtrzymującego

† Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

‡ Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNFα

§ Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNFα

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] nominalnie istotne ($p < 0,05$)

W badaniu IM-UNITI, 29 ze 129 pacjentów nie utrzymało odpowiedzi na ustekinumab podczas dawkowania co 12 tygodni i zmieniono u nich dawkowanie z co 12 tygodni na co 8 tygodni. Utratę odpowiedzi definiowano jako wynik CDAI ≥ 220 punktów oraz zwiększenie o ≥ 100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

Pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na indukcję leczenia ustekinumabem w 8. tygodniu w badaniach indukcji UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacjentów), włączono do nierandomizowanej fazy badania leczenia podtrzymującego (IM-UNITI) i podawano im wtedy podskórnie 90 mg ustekinumabu. Osiem tygodni później, 50,5% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną i kontynuowało leczenie podtrzymujące co 8 tygodni; wśród tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podtrzymujące, większość utrzymała odpowiedź (68,1%) i osiągnęła remisję (50,2%) w 44. tygodniu, z podobnymi odsetkami do pacjentów, u których na początku uzyskano odpowiedź na indukcję leczenia ustekinumabem.

Spośród 131 pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukcję leczenia ustekinumabem i zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku fazy leczenia podtrzymującego, 51 następnie utraciło odpowiedź i otrzymywało podskórnie 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni. U większości pacjentów, którzy utracili odpowiedź i wznowiono u nich leczenie ustekinumabem, wznowiono to leczenie w ciągu 24 tygodni od infuzji indukującej leczenie. Spośród tych 51 pacjentów, 70,6% osiągnęło odpowiedź kliniczną, a 39,2% osiągnęło remisję kliniczną w 16 tygodni od otrzymania pierwszej podskórnej dawki ustekinumabu.

W badaniu IM-UNITI, pacjenci, którzy ukończyli badanie do 44. tygodnia, mogli zostać zakwalifikowani do kontynuacji leczenia w rozszerzonej fazie badania. Wśród 567 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem w fazie rozszerzonej, remisja kliniczna i odpowiedź na leczenie utrzymywały się na ogół do 252. tygodnia zarówno u pacjentów z niepowodzeniem terapii TNF, jak i u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnych.

W tym rozszerzonym badaniu, podczas terapii trwającej do 5 lat, nie stwierdzono u pacjentów z chorobą Crohna żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

*Endoskopia*
Wygląd endoskopowy błony śluzowej oceniano w dodatkowym badaniu u 252 pacjentów spełniających początkowe kryteria endoskopowe aktywności choroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD*), skali złożonej z 5 segmentów krętniczo-okrężniczych dotyczących obecności/wielkości owrzodzeń, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez owrzodzenia, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez jakiekolwiek inne zmiany i obecności/rodzaju zwężeń. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylnej dawce indukującej, zmiana wyniku SES-CD była większa w grupie otrzymującej ustekinumab (n = 155, średnia zmiana = -2,8) niż w grupie otrzymującej placebo (n = 97, średnia zmiana = -0,7; p = 0,012).

*Odpowiedź dotycząca przetok*
W podgrupie pacjentów z drożnymi przetokami na początku badania (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) pacjentów leczonych ustekinumabem osiągnęło odpowiedź w zakresie przetok powyżej 44 tygodni

(definiowaną jako ≥ 50% zmniejszenie liczby drożnych przetok od punktu początkowego badania indukcji leczenia) w porównaniu do 5/11 (45,5%) pacjentów otrzymujących placebo.

*Jakość życia związana ze zdrowiem*
Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) i SF-36. W 8. tygodniu, pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazali znamienne statystycznie, większe i klinicznie istotne poprawy w całkowitej punktacji IBDQ i sumarycznej punktacji komponenty psychicznej SF-36 w obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, oraz sumarycznej punktacji komponenty fizycznej SF-36 w badaniu UNITI-2, w porównaniu z placebo. Te poprawy utrzymywały się zasadniczo lepiej u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu IM-UNITI do 44. tygodnia w porównaniu z placebo. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się na ogół w czasie fazy rozszerzonej badania do 252. tygodnia.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (wynik w skali Mayo 6 do 12; wynik endoskopii ≥ 2). Program badań klinicznych składał się z jednego badania oceniającego dożylną indukcję leczenia (określanego jako UNIFI-I) z leczeniem trwającym do 16 tygodni, po którym nastąpiło 44-tygodniowe, randomizowane badanie podtrzymujące z zastosowaniem dawek podskórnych (określane jako UNIFI-M), co odpowiadało co najmniej 52 tygodniom terapii.

Wyniki skuteczności przedstawione dla badań UNIFI-I i UNIFI-M zostały oparte na centralnym przeglądzie endoskopii.

Badanie UNIFI-I obejmowało 961 pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania indukcji był odsetek pacjentów w remisji klinicznej w tygodniu 8. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie pojedynczą zalecaną, dostosowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2), stałą dawkę 130 mg ustekinumabu lub placebo w tygodniu 0.

Dozwolone było jednoczesne przyjmowanie doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i aminosalicylanów, a 90% pacjentów nadal otrzymywało co najmniej jeden z tych leków. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna (kortykosteroidy lub leki immunomodulujące) lub co najmniej jedna terapia biologiczna (antagonista TNFα i (lub) wedolizumab). U 49% pacjentów nieskuteczna była terapia konwencjonalna, ale nie biologiczna (z czego 94% nie miało wcześniej terapii biologicznej). U 51% pacjentów terapia biologiczna była nieskuteczna lub nietolerowana. U około 50% pacjentów nie powiodła się co najmniej 1 wcześniejsza terapia anty-TNFα (z czego 48% pacjentów pierwotnie nie reagowało na leczenie), a u 17% co najmniej 1 terapia anty-TNFα i wedolizumabem.

W badaniu UNIFI-I u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu z placebo w 8. tygodniu (tabela 7). Już w 2. tygodniu, na najwcześniej zaplanowanej wizycie i przy każdej następnej wizycie, u większego odsetka pacjentów otrzymujących ustekinumab nie występowało krwawienie z odbytu lub częstość stolców była normalna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Istotne różnice w częściowej ocenie w skali Mayo i remisji objawów zaobserwowano między ustekinumabem a placebo już w 2. tygodniu.

Skuteczność była większa w grupie, gdzie dostosowywano dawkę (6 mg/kg) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 130 mg w wybranych punktach końcowych, dlatego zaleca się dostosować dożylną dawką indukującą.

*Tabela 7: Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności w badaniu UNIFI-I (tydzień 8.)*

| | **Placebo N = 319** | **Zalecana dawka ustekinumabu£ N = 322** |
|---|---|---|
| Remisja kliniczna* | 5% | 16%[a] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną | 9% (15/158) | 19% (29/156)[c] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną¥ | 1% (2/161) | 13% (21/166)[b] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem | 0% (0/47) | 10% (6/58)[c] |
| Odpowiedź kliniczna§ | 31% | 62%[a] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną | 35% (56/158) | 67% (104/156)[b] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną¥ | 27% (44/161) | 57% (95/166)[b] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem | 28% (13/47) | 52% (30/58)[c] |
| Gojenie błony śluzowej† | 14% | 27%[a] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną | 21% (33/158) | 33% (52/156)[c] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną | 7% (11/161) | 21% (35/166)[b] |
| Remisja objawów‡ | 23% | 45%[b] |
| Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie⸸ | 8% | 21%[b] |

£ Podawana w infuzji dawka ustekinumabu z zastosowaniem schematu dawkowania w zależności od masy ciała, określonego w tabeli 1.

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1.

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNFα i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

⸸ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej 0 lub 1.

[a] $p < 0,001$

[b] Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

[c] Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

W badaniu UNIFI-M ocenie podlegało 523 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po pojedynczym podaniu dożylnym ustekinumabu w badaniu UNIFI-I. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podskórnie dawkę podtrzymującą 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (zalecane dawkowanie podtrzymujące, patrz punkt 4.2 ChPL STELARA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu).

U znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w obu grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 8).

*Tabela 8: Podsumowanie kluczowych wskaźników skuteczności w badaniu UNIFI-M (tydzień 44.; 52 tygodnie od rozpoczęcia stosowania dawki indukującej)*

| | **Placebo* N** = 175 | **90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N** = 176 | **90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N** = 172 |
|---|---|---|---|
| Remisja kliniczna** | 24% | 44%[a] | 38%[b] |

| | | | |
|---|---|---|---|
| U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną | 31% (27/87) | 48% (41/85)[d] | 49% (50/102)[d] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną[¥] | 17% (15/88) | 40% (36/91)[c] | 23% (16/70)[d] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem | 15% (4/27) | 33% (7/21)[e] | 23% (5/22)[e] |
| Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44.[§] | 45% | 71%[a] | 68%[a] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną | 51% (44/87) | 78% (66/85)[c] | 77% (78/102)[c] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną[¥] | 39% (34/88) | 65% (59/91)[c] | 56% (39/70)[d] |
| U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem | 41% (11/27) | 67% (14/21)[e] | 50% (11/22)[e] |
| Gojenie błony śluzowej[†] | 29% | 51%[a] | 44%[b] |
| Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44.[£] | 38% (17/45) | 58% (22/38) | 65% (26/40)[c] |
| Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[€] | 23% | 42%[a] | 38%[b] |
| Trwała remisja[‖] | 35% | 57%[c] | 48%[d] |
| Remisja objawów[‡] | 45% | 68%[c] | 62%[d] |
| Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie[⸸] | 28% | 48%[c] | 41%[d] |

* Po odpowiedzi na ustekinumab podany dożylnie.

** Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1.

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNFα i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

£ Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 44. zdefiniowano jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej do tygodnia 44. wśród pacjentów z remisją kliniczną na początku terapii podtrzymującej.

€ Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej i nie otrzymujących kortykosteroidów w tygodniu 44.

‖ Trwała remisja jest definiowana jako częściowa remisja wg skali Mayo podczas ≥ 80% wszystkich wizyt przed 44. tygodniem i częściowa remisja wg skali Mayo podczas ostatniej wizyty (tydzień 44.).

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

⸸ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

[d] Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

[e] Nieistotne statystycznie

Korzystny wpływ ustekinumabu na odpowiedź kliniczną, gojenie błony śluzowej i remisję kliniczną zaobserwowano w fazie indukcji i podczas leczenia podtrzymującego zarówno u pacjentów, u których konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna, ale nie u pacjentów leczonych biologicznie, jak również u tych, u których co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNFα okazała się nieskuteczna, w tym u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie antagonistą TNFα. Korzystny efekt zaobserwowano również w fazie indukcji u pacjentów, u których była nieskuteczna co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNFα i wedolizumabem, jednak liczba pacjentów w tej podgrupie była za mała, aby wyciągnąć ostateczne wnioski na temat korzystnego działania w tej grupie podczas leczenia podtrzymującego.

*Odpowiedź na indukcję ustekinumabem w tygodniu 16.*
Pacjenci leczeni ustekinumabem, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu badania UNIFI-I, otrzymywali 90 mg ustekinumabu podskórnie w 8. tygodniu (36% pacjentów).

Spośród tych pacjentów, u 9% pacjentów, którzy na początku byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej zalecaną dawkę indukującą, uzyskano remisję kliniczną, natomiast u 58% wystąpiła odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na indukcję ustekinumabem w 8. tygodniu badania UNFI-I, ale wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu (157 pacjentów) weszli do nierandomizowanej części badania UNIFI-M i nadal otrzymywali dawkę podtrzymującą co 8 tygodni; spośród tych pacjentów u większości (62%) utrzymała się odpowiedź, natomiast u 30% uzyskano remisję w 44. tygodniu.

*Rozszerzona faza badania*
W badaniu UNIFI, pacjenci, którzy ukończyli badanie w 44. tygodniu, mogli kontynuować leczenie w rozszerzonej fazie badania. Spośród 400 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem co 12 lub 8 tygodni w fazie rozszerzonej badania, objawowa remisja utrzymywała się na ogół do tygodnia 200. u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej (lecz nie biologicznej), a także u pacjentów z niepowodzeniem terapii biologicznej, w tym z niepowodzeniem zarówno terapii anty-TNF, jak i wedolizumabem. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali przez 4 lata terapię ustekinumabem i zostali poddani ocenie za pomocą pełnej skali Mayo w 200. tygodniu leczenia podtrzymującego, odpowiednio u 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) pacjentów utrzymało się wygojenie błony śluzowej i remisja kliniczna.

Analiza bezpieczeństwa, obejmująca 457 pacjentów (1289,9 osobo-lat) obserwowanych do 220. tygodnia, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa między 44. a 220. tygodniem, z obserwowanym do 44. tygodnia.

Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w tej fazie rozszerzonej badania podczas trwającego do 4 lat leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

*Normalizacja endoskopowa*
Normalizację endoskopową zdefiniowano jako wynik w podskali endoskopowej Mayo wynoszący 0 i stwierdzono ją już w 8. tygodniu badania UNIFI-I. W 44. tygodniu badania UNIFI-M osiągnęło ją 24% i 29% pacjentów leczonych ustekinumabem, odpowiednio co 12 lub 8 tygodni, w porównaniu z 18% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

*Histologiczne i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej*
Gojenie histologiczne (zdefiniowane jako nacieki neutrofilowe w < 5% krypt, brak uszkodzeń krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarninowanie tkanki) oceniono w 8. tygodniu badania UNIFI-I i w 44. tygodniu badania UNIFI-M. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylnej dawce indukującej, u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej zalecaną dawkę wystąpiło gojenie histologiczne (36%) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (22%). W 44. tygodniu obserwowano utrzymanie tego efektu gojenia histologicznego u istotnie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (54%) i co 8 tygodni (59%) w porównaniu z placebo (33%).

Połączony punkt końcowy histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej zdefiniowany jako odsetek osób, u których wystąpiło zarówno gojenie błony śluzowej, jak i gojenie histologiczne oceniano w 8. tygodniu badania UNIFI-I i 44. tygodniu badania UNIFI-M. U pacjentów otrzymujących ustekinumab w zalecanej dawce wykazano znaczącą poprawę w punkcie końcowym gojenia się histologiczno-endoskopowego błony śluzowej w 8. tygodniu w grupie otrzymującej ustekinumab (18%) w porównaniu z grupą placebo (9%). W 44. tygodniu utrzymanie tego efektu gojenia histologiczno-endoskopowego błony śluzowej stwierdzono u znacznie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (39%) i co 8 tygodni (46%) w porównaniu z placebo (24%).

*Jakość życia związana ze zdrowiem*
Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 i EuroQoL-5D (EQ-5D).

W 8. tygodniu badania UNIFI-I pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazywali istotnie większą i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie całkowitego wyniku IBDQ, EQ-5D i EQ-5D VAS oraz sumarycznej punktacji składnika psychicznego SF-36 i sumarycznej punktacji składnika fizycznego SF-36 w porównaniu do placebo. Poprawy te utrzymywały się u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu UNIFI-M do 44. tygodnia. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, wg IBDQ i SF-36, utrzymywała się zasadniczo w fazie rozszerzonej do tygodnia 200.

U pacjentów otrzymujących ustekinumab wystąpiła znacznie większa poprawa wydajności pracy, wyrażona jako większa redukcja ogólnych zakłóceń w pracy i zaburzeń aktywności zgodnie z oceną za pomocą kwestionariusza WPAI-GH niż u pacjentów otrzymujących placebo.

*Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego*
W 8. tygodniu badania UNIFI-I odsetek pacjentów, którzy byli hospitalizowani w związku z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był istotnie niższy w grupie pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę ustekinumabu (1,6%, 5/322) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (4,4%, 14/319) i żaden pacjent z grupy otrzymującej ustekinumab w zalecanej dawce indukującej nie miał operacji związanej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z 0,6% (2/319) pacjentów w grupie placebo.

W 44. tygodniu badania UNIFI-M zaobserwowano znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u pacjentów w połączonej grupie otrzymującej ustekinumab (2,0%, 7/348) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (5,7%, 10/175). Liczebnie mniejsza liczba pacjentów w grupie ustekinumabu (0,6%, 2/348) przeszła operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (1,7%, 3/175) do 44. tygodnia.

Immunogenność
W czasie leczenia ustekinumabem mogą wytworzyć się przeciwciała przeciw ustekinumabowi i większość z nich ma właściwości neutralizujące. Powstawanie przeciwciał przeciwko ustekinumabowi wiąże się ze zwiększonym klirensem ustekinumabu u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

*Choroba Crohna u dzieci i młodzieży*
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 3. (UNITI-Jr) u 101 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat i masie ciała co najmniej 10 kg z czynną chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [definiowaną na podstawie wskaźnika aktywności choroby Crohna (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) >30] przez 48 tygodni leczenia (8 tygodni leczenia indukcyjnego i 40 tygodni leczenia podtrzymującego). Do badania włączono 2 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i 18 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat; 29 pacjentów ważyło mniej niż 40 kg, w tym 11 pacjentów ważyło mniej niż 30 kg. Pacjenci włączeni do badania albo nie zareagowali odpowiednio na wcześniejszą terapię biologiczną lub konwencjonalną terapię choroby Crohna, albo jej nie tolerowali. Badanie obejmowało otwarte leczenie indukcyjne pojedynczą dawką ustekinumabu, podawaną dożylnie, wynoszącą około 6 mg/kg (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg) lub 250 mg/m$^2$ (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg, na podstawie BSA) (patrz punkt 4.2), a następnie randomizowany, podwójnie zaślepiony schemat podskórnego leczenia podtrzymującego dawką 90 mg ustekinumabu (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg) lub 60 mg/m$^2$ (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg, na podstawie BSA) (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego STELARA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce), podawaną co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

*Wyniki dotyczące skuteczności*
Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 8. tygodniu indukcji (zdefiniowana jako wynik PCDAI ≤ 10). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną, wyniósł 46,5% (47/101) i jest porównywalny do obserwowanego w badaniach fazy 3. ustekinumabu u dorosłych.

Odpowiedź kliniczną zaobserwowano już w 3. tygodniu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku PCDAI o > 12,5 punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów) wynosił 84,2% (85/101).

Spośród 101 pacjentów, którzy otrzymali dożylne leczenie indukcyjne, 97 (96,0%) przeszło do okresu podtrzymującego, z czego u 85 uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Tabela 9 przedstawia analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

*Tabela 9: Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego*

| | **90 mg lub 60 mg/m$^2$ ustekinumabu co 8 tygodni N = 41** | **90 mg lub 60 mg/m$^2$ ustekinumabu co 12 tygodni N = 44** | **Całkowita liczba pacjentów N = 85** |
|---|---|---|---|
| Remisja kliniczna* | 48,8% (20/41) | 59,1% (26/44) | 54,1% (46/85) |
| Remisja kliniczna bez zastosowania kortykosteroidów§ | 46,3% (19/41) | 59,1% (26/44) | 52,9% (45/85) |
| Remisja kliniczna u pacjentów, którzy byli w remisji klinicznej w 8. tygodniu indukcji* | 73,9% (17/23) | 62,5% (15/24) | 68,1% (32/47) |
| Odpowiedź kliniczna † | 56,1% (23/41) | 63,6% (28/44) | 60,0% (51/85) |
| Odpowiedź endoskopowa£ | 25,0% (10/40) | 30,2% (13/43) | 27,7% (23/83) |

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik PCDAI ≤10 punktów.

§ Remisję bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik PCDAI ≤10 punktów i nieotrzymywanie kortykosteroidów przez co najmniej 90 dni przed 44. tygodniem leczenia podtrzymującego.

† Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie wyniku PCDAI o ≥12,5 punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów.

£ Odpowiedź endoskopową definiuje się jako zmniejszenie wyniku SES-CD o ≥50% lub wyniku SES-CD ≤2 u pacjentów z wyjściowym wynikiem SES-CD ≥3.

*Dostosowanie częstości dawkowania*
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące i wystąpiła u nich utrata odpowiedzi na podstawie wyniku PCDAI, kwalifikowali się do dostosowania dawki. Pacjenci albo zostali przestawieni z leczenia co 12 tygodni na leczenie co 8 tygodni, albo kontynuowali leczenie co 8 tygodni (dostosowanie pozorowane). U 2 pacjentów dostosowano dawkę do krótszego odstępu między dawkami. U tych pacjentów remisję kliniczną osiągnięto u 100% (2/2) pacjentów po 8 tygodniach od dostosowania dawki.

Pacjenci stosujący oba schematy leczenia (leczenie co 12 tygodni lub co 8 tygodni), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie do 8. tygodnia leczenia podtrzymującego lub którzy utracili odpowiedź i mieli małe stężenie ustekinumabu (stężenie minimalne ustekinumabu w stanie stacjonarnym po 8 tygodniach <1,4 µg/ml), kwalifikowali się do udziału w opcjonalnym badaniu dodatkowym, dotyczącym optymalizacji ekspozycji (Exposure Optimisation Substudy). Było to otwarte badanie podrzędne trwające co najmniej 16 tygodni, w którym stosowano schemat leczenia podtrzymującego polegający na podawaniu podskórnym ustekinumabu w dawce 90 mg lub 60 mg/m$^2$ (na podstawie BSA) co 4 tygodnie. W badaniu podrzędnym wzięło udział łącznie 26 pacjentów. Spośród uczestniczących pacjentów 11 (42,3%) przeszło z dawkowania co 12 tygodni na dawkowanie co 4 tygodnie, a 15 (57,7%) przeszło z dawkowania co 8 tygodni na dawkowanie co 4 tygodnie. Po 16 tygodniach, po zmianie częstości dawkowania, 95,0% (19/20) pacjentów poddanych ocenie uzyskało odpowiedź kliniczną, a 50,0% (10/20) osiągnęło remisję kliniczną.

Profil bezpieczeństwa schematu dawki indukcyjnej i obu schematów dawki podtrzymującej w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.8).

*Biomarkery stanu zapalnego w surowicy i kale*
Średnia (SD) zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w stosunku do wartości wyjściowej w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego wynosiła odpowiednio - 6,65 (18,609) mg/l i - 716,9 (2597,66) mg/kg.

*Jakość życia związana ze zdrowiem*
Całkowite wyniki IMPACT-III i wszystkie poddomeny (objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe związane ze zmęczeniem i samopoczucie) wykazały klinicznie znaczącą poprawę po 52 tygodniach.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano u 112 pacjentów w wieku od 2 lat w wieloośrodkowym badaniu 3. fazy (UNIFI Jr) z udziałem dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Stan choroby na początku badania (tydzień 0) definiowano jako wynik w skali Mayo wynoszący od 6 do 12 punktów, w tym wynik endoskopowy ≥2 punktów ustalony na podstawie centralnej oceny nagrania wideo z badania endoskopowego.

Do badania włączono 3 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i 27 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat; 34 pacjentów ważyło mniej niż 40 kg, w tym 16 pacjentów ważyło mniej niż 30 kg. Warunkiem włączenia pacjentów do badania było niepowodzenie u nich wcześniejszej terapii biologicznej, leczenia kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi. Badanie obejmowało otwartą fazę leczenia indukcyjnego z zastosowaniem pojedynczej dawki dożylnej ustekinumabu wynoszącej około 6 mg/kg (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg) lub 250 mg/m² (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg, na podstawie powierzchni ciała) (patrz punkt 4.2), po której następowała randomizowana, podwójnie zaślepiona faza leczenia podtrzymującego ze stosowaniem podskórnie ustekinumabu w dawce 90 mg (pacjenci o masie ciała co najmniej 40kg) lub 60 mg/m² (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg, na podstawie powierzchni ciała) (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego STELARA, roztwór do wstrzykiwań (fiolka) oraz roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) podawanego co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

*Wyniki skuteczności*
Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 8. tygodniu leczenia indukcyjnego (zdefiniowana na podstawie podskali Mayo jako: wynik 0 lub 1 w podskali częstości wypróżnień, wynik 0 w podskali krwawień z odbytu oraz wynik 0 lub 1 w podskali endoskopowej przy braku kruchości błony śluzowej w badaniu endoskopowym, przy czym wynik w podskali częstości wypróżnień nie zwiększył się w stosunku do wartości wyjściowej z okresu indukcyjnego). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną, wyniósł 25,0% (28/112) i jest porównywalny z odsetkiem obserwowanym w badaniach fazy 3. z zastosowaniem ustekinumabu u osób dorosłych.

W 8. tygodniu leczenia indukcyjnego remisję kliniczną osiągnięto u 29,4% pacjentów (20/68) po niepowodzeniu terapii niebiologicznej, w porównaniu z 18,2% pacjentów (8/44) po niepowodzeniu terapii biologicznej. U 54 (48,2%) spośród 112 pacjentów osiągnięto remisję objawową (zdefiniowaną jako wynik podskali częstości wypróżnień w skali Mayo wynoszący 0 lub 1 oraz wynik podskali krwawienia z odbytu wynoszący 0, przy czym wynik podskali częstości wypróżnień nie zwiększył się w stosunku do wartości wyjściowej z okresu indukcji).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu indukcji (zdefiniowaną jako zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty, przy zmniejszeniu w stosunku do wartości wyjściowej w podskali krwawienia z odbytu o ≥1 lub w podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1) wyniósł 67,0% (75/112).

Spośród 112 pacjentów, którzy otrzymali dożylne leczenie indukcyjne, 97% (109/112) pacjentów weszło w okres leczenia podtrzymującego, z czego u 79 pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne.

W tabeli 10 przedstawiono wyniki analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

*Tabela 10: Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego*

| | **90 mg lub 60 mg/m² ustekinumab co 8 tygodni N = 39** | **90 mg lub 60 mg/m² ustekinumabu co 12 tygodni N = 40** | **Łączna liczba pacjentów N = 79** |
|---|---|---|---|
| Remisja kliniczna† | 48,7% (19/39) | 32,5% (13/40) | 40,5% (32/79) |
| Remisja objawowa** | 74,4% (29/39) | 57,5% (23/40) | 65,8% (52/79) |
| Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów§ | 48,7% (19/39) | 32,5% (13/40) | 40,5% (32/79) |
| Remisja kliniczna w 44. tygodniu u pacjentów, u których stwierdzono remisję kliniczną w 8. tygodniu leczenia indukcyjnego† | 56,3% (9/16) | 63,6% (7/11) | 59,3% (16/27) |
| Poprawa w obrazie endoskopowym£ | 48,7% (19/39) | 32,5% (13/40) | 40,5% (32/79) |
| Poprawa stanu błony śluzowej w badaniu histologiczno-endoskopowym wg GS¼ | 46,2% (18/39) | 27,5% (11/40) | 36,7% (29/79) |

† Remisję kliniczną definiuje się na podstawie podskali Mayo jako: wynik 0 lub 1 w podskali częstości wypróżnień, wynik 0 w podskali krwawień z odbytu oraz wynik 0 lub 1 w podskali endoskopowej, przy czym w badaniu endoskopowym nie stwierdza się kruchości błony śluzowej, a wynik w podskali częstości wypróżnień nie zwiększył się w stosunku do wartości wyjściowej sprzed rozpoczęcia leczenia.

** Remisję objawową definiuje się jako wynik 0 lub 1 w podskali częstości wypróżnień w skali Mayo oraz wynik 0 w podskali krwawienia z odbytu, przy czym wynik w podskali częstości wypróżnień nie zwiększył się w stosunku do wartości wyjściowej ustalonej na początku leczenia.

§ Remisję kliniczną bez stosowania kortykosteroidów definiuje się jako wynik 0 lub 1 w podskali częstości wypróżnień według skali Mayo, wynik 0 w podskali krwawień z odbytu oraz wynik 0 lub 1 w podskali endoskopowej bez stwierdzenia kruchości błony śluzowej w badaniu endoskopowym, przy czym wynik w podskali częstości wypróżnień nie zwiększył się w stosunku do wartości wyjściowej z fazy indukcyjnej; ponadto pacjent nie przyjmował kortykosteroidów przez co najmniej 90 dni przed 44. tygodniem leczenia podtrzymującego.

£ Poprawę w obrazie endoskopowym definiuje się jako wynik w podskali endoskopowej Mayo wynoszący 0 lub 1, przy czym w badaniu endoskopowym nie stwierdza się kruchości błony śluzowej.

¼ Poprawę stanu błony śluzowej w ujęciu histologiczno-endoskopowym, ocenianą w skali Geboesa (GS), definiuje się jako jednoczesne osiągnięcie poprawy histologicznej (naciekanie neutrofilami w <5% krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń i tkanki ziarninowej, zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa) oraz poprawy endoskopowej (podskładnik endoskopii Mayo wynoszący 0 lub 1 bez obecności kruchości błony śluzowej w badaniu endoskopowym).

*Dostosowanie częstości dawkowania*

Pacjenci, którzy weszli w okres leczenia podtrzymującego i u których stwierdzono utratę odpowiedzi na leczenie na podstawie częściowej skali Mayo, a u których ekspozycja na ustekinumab była prawidłowa, kwalifikowali się do dostosowania dawki. U pacjentów zmieniono schemat leczenia z leczenia co 12 tygodni na leczenie co 8 tygodni (5/40), albo kontynuowano leczenie co 8 tygodni (pozorowana zmiana schematu) (2/39). Wśród tych pacjentów, u których dostosowano dawkę, remisję kliniczną osiągnięto u 28,6% (2/7) pacjentów do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

Pacjenci stosujący oba schematy leczenia (leczenie co 12 tygodni lub co 8 tygodni), u których nie wystąpiła odpowiedź do 8. tygodnia leczenia podtrzymującego lub u których nastąpiła utrata odpowiedzi i stwierdzono małe stężenie ustekinumabu (stężenie minimalne w stanie stacjonarnym przy 8-tygodniowym schemacie <1,4 µg/ml), kwalifikowali się do włączenia do opcjonalnego badania

dodatkowego, dotyczącego optymalizacji ekspozycji. To otwarte badanie dodatkowe trwało co najmniej 16 tygodni i obejmowało schemat leczenia podtrzymującego z zastosowaniem ustekinumabu w dawce 90 mg lub 60 mg/m$^2$ (na podstawie BSA) podawanego podskórnie co 4 tygodnie. W badaniu dodatkowym wzięło udział łącznie 22 pacjentów, a leczeniu poddano 21 pacjentów. Spośród uczestniczących pacjentów 13 (59,1%) przeszło z dawkowania co 12 tygodni na dawkowanie co 4 tygodnie, a 9 (40,9%) przeszło z dawkowania co 8 tygodni na dawkowanie co 4 tygodnie. Po 16 tygodniach od zmiany częstości dawkowania 84,6% (11/13) pacjentów poddanych ocenie uzyskało odpowiedź kliniczną na podstawie częściowego wyniku w skali Mayo, a 56,3% (9/16) osiągnęło remisję kliniczną na podstawie wyniku w skali PUCAI.

Profil bezpieczeństwa schematu dawkowania indukcyjnego i obu schematów leczenia podtrzymującego w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat jest porównywalny z profilem ustalonym w populacji dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (patrz punkt 4.8).

*Biomarkery stanu zapalnego w surowicy i kale*
Spośród 26 pacjentów ze zwiększonym stężeniem CRP w momencie rozpoczęcia badania u 3 (21,4%) z 14 pacjentów w grupie leczonej co 12 tygodni oraz u 9 (75,0%) z 12 pacjentów w grupie leczonej co 8 tygodni stężenie CRP powróciło do normy w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego.

Spośród 63 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne i którzy mieli nieprawidłowe stężenie kalprotektyny w kale w momencie rozpoczęcia badania, u 8 (25,0%) z 32 pacjentów w grupie leczonej co 12 tygodni oraz u 16 (51,6%) z 31 pacjentów w grupie leczonej co 8 tygodni stężenie kalprotektyny w kale powróciło do normy w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego.

*Jakość życia związana ze zdrowiem*
U pacjentów w wieku ≥10 lat, których oceniano za pomocą kwestionariusza IMPACT-III, po 44 tygodniach odnotowano klinicznie istotną poprawę zarówno w wynikach ogólnych, jak i we wszystkich poddomenach (w tym w zakresie objawów jelitowych, objawów ogólnoustrojowych, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania społecznego, obrazu własnego ciała oraz badań i leczenia).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zalecanej dożylnej dawki indukującej leczenie, mediana maksymalnego stężenia ustekinumabu w surowicy, badanego w 1 godzinę po infuzji, wynosiła 126,1 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna i 127,0 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Dystrybucja
Mediana objętości dystrybucji w fazie końcowej (Vz) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm
Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Eliminacja
Mediana klirensu ogólnoustrojowego (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Mediana okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Crohna, łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów wynosiła około 3 tygodnie, w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów.

Liniowość dawki
Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ekspozycja ogólnoustrojowa na ustekinumab ($C_{max}$ oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów
Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.
Nie przeprowadzono szczegółowych badań podawanego dożylnie ustekinumabu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego na zmienność klirensu ustekinumabu wpływały: masa ciała, stężenie albumin w surowicy, płeć i poziom przeciwciał przeciwko ustekinumabowi; chociaż masa ciała była główną współzmienną wpływającą na objętość dystrybucji. Ponadto w chorobie Crohna na klirens wpływały: białko C-reaktywne, status niepowodzenia leczenia anty-TNF i rasa (azjatycka w porównaniu do ras innych niż azjatycka). Wpływ tych współzmiennych był w zakresie ± 20% typowej lub referencyjnej wartości odpowiedniego parametru farmakokinetycznego, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki dla tych współzmiennych. Jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało istotnego wpływu na biodostępność ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450
Wpływ IL-12 lub IL-23 na regulację aktywności enzymów CYP450 oceniono w badaniu *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, które wykazało, że IL-12 i (lub) IL-23 w stężeniach 10 ng/ml nie zmieniały aktywności ludzkich enzymów CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4; patrz punkt 4.5).

W celu oceny wpływu ustekinumabu na aktywność cytochromu P450 po podaniu dawek indukcyjnych i podtrzymujących u pacjentów z aktywną chorobą Crohna (n=18) przeprowadzono otwarte badanie fazy 1., CNTO1275CRD1003, dotyczące interakcji leków. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), dekstrometorfan (substrat CYP2D6) lub midazolam (substrat CYP3A) podczas jednoczesnego stosowania z ustekinumabem w zatwierdzonym, zalecanym dawkowaniu u pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież
Stężenia ustekinumabu w surowicy u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, o masie ciała co najmniej 10 kg, były zasadniczo porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u dorosłych pacjentów.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia (np. toksyczności narządowej) dla człowieka.
Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, przeprowadzone u małp *Cynomolgus,* nie wykazały występowania działań niepożądanych w stosunku do męskich wskaźników płodności ani uszkodzenia płodu lub toksycznego wpływu na rozwój. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w stosunku do żeńskich wskaźników płodności przy zastosowaniu przeciwciał analogicznych do IL-12/23 u myszy.

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy większe niż największa równoważna dawka planowana do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ustekinumabu ze względu na brak odpowiedniego modelu przeciwciał, które nie wykazywałyby reakcji krzyżowej z białkiem IL-12/23 p40 gryzoni.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

EDTA disodowa sól dwuwodna
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-metionina
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Produkt leczniczy STELARA należy rozcieńczać w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Produktu leczniczego STELARA nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi w tym samym zestawie do infuzji dożylnych.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.
Nie zamrażać.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 8 godzin w temperaturze od 15 do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

26 ml roztworu w fiolce ze szkła typu I o pojemności 30 ml, zamkniętej gumową zatyczką. Produkt leczniczy STELARA jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki nie należy wstrząsać. Roztwór przed podaniem należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub zawiera obce cząstki.

<u>Rozcieńczanie</u>
Produkt leczniczy STELARA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozcieńczony i przygotowany przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki.

1. W przypadku dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg dawkę i liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego STELARA należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2, tabela 1 i tabela 3), a dla dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg należy obliczyć dawkę i liczbę potrzebnych fiolek na podstawie

powierzchni ciała pacjenta (BSA) (patrz punkt 4.2, tabela 2). Każda 26 ml fiolka produktu leczniczego STELARA zawiera 130 mg ustekinumabu.
2. Pobrać i następnie usunąć z 250 ml worka infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą dodawanej objętości produktu leczniczego STELARA (usunąć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą fiolkę produktu leczniczego STELARA, dla 2 fiolek usunąć 52 ml, dla 3 fiolek usunąć 78 ml, dla 4 fiolek usunąć 104 ml).
3. Pobrać 26 ml produktu leczniczego STELARA z każdej potrzebnej fiolki i wprowadzić do 250 ml worka infuzyjnego. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Delikatnie wymieszać.
4. W przypadku dzieci i młodzieży z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, o masie ciała poniżej 40 kg, dawka produktu STELARA wyliczana jest na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA) i jest podawana w postaci pojedynczej dawki dożylnej (*iv.*). Należy pobrać, a następnie wyrzucić objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z worka infuzyjnego o pojemności 100 ml równą objętości produktu STELARA, która ma zostać dodana. Należy pobrać odpowiednią objętość produktu STELARA z każdej potrzebnej fiolki i dodać ją do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 100 ml. Delikatnie wymieszać.
5. Przed podaniem obejrzeć rozcieńczony roztwór. Nie stosować w razie stwierdzenia widocznych nieprzejrzystych cząstek, przebarwień lub obcych cząstek.
6. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę. Infuzja powinna zakończyć się w ciągu ośmiu godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym.
7. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, apirogenny filtr o małym stopniu wiązania białek (wielkość porów 0,2 mikrometra).
8. Każda fiolka jest tylko do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/005

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2013

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.09.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.