

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STELARA 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 130 mg ustekinumab σε 26 ml (5 mg/ml).

Το ustekinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης (IL)-12/23 που παράγεται σε μια κυτταρική γραμμή μυελώματος ποντικών με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νόσος του Crohn

Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε ανταγωνιστή του TNFα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το STELARA πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρών, εμπειρών στη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας. Το STELARA πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Δοσολογία

Νόσος του Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα

Η θεραπεία με STELARA πρέπει να ξεκινά με μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση βάσει του σωματικού βάρους. Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να περιλαμβάνει τον αριθμό φιαλιδίων του STELARA 130 mg όπως καθορίζεται στον Πίνακα 1 (βλέπε παράγραφο 6.6 για την προετοιμασία).

Πίνακας 1 Αρχική ενδοφλέβια δόση του STELARA

Σωματικό βάρος ασθενούς κατά τη χορήγηση της δόσης	Συνιστώμενη δόση ^a	Αριθμός φιαλιδίων 130 mg STELARA
≤ 55 kg	260 mg	2

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

^α Περίπου 6 mg/kg

Η πρώτη υποδόρια δόση πρέπει να χορηγείται την εβδομάδα 8 μετά την ενδοφλέβια δόση. Για τη δοσολογία του επακόλουθου υποδόριου δοσολογικού σχήματος, βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ για το STELARA ενέσιμο διάλυμα (φιαλίδιο) και ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το STELARA δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA για τη θεραπεία της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το STELARA 130 mg προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο. Θα πρέπει να χορηγείται επί τουλάχιστον μία ώρα. Για οδηγίες αραίωσης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντική, ενεργή λοίμωξη (π.χ. ενεργή φυματίωση, βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιγνηλασιμότητα

Για να βελτιωθεί η ιγνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Λοιμώξεις

Το ustekinumab μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν STELARA (βλέπε παράγραφο 4.8).

Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του STELARA σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με STELARA, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από φυματίωση. Το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (βλέπε παράγραφο 4.3). Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης πρέπει να ξεκινά πριν από τη χορήγηση του STELARA. Το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της φυματίωσης πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη χορήγησης του STELARA σε ασθενείς με ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μια επαρκής προηγούμενη θεραπεία. Ασθενείς που λαμβάνουν STELARA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ενεργού φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας.

Πρέπει να γίνει υπόδειξη στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία

ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και το STELARA δεν πρέπει να χορηγηθεί μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη.

Κακοήθειες

Τα ανοσοκατασταλτικά όπως το ustekinumab αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο κακοήθειας. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν STELARA στα πλαίσια κλινικών μελετών ανέπτυξαν δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες που να συνεχίζουν τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια κατά τη λήψη του STELARA. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση του STELARA στους ασθενείς αυτούς.

Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενείς με ιατρικό ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή όσοι έχουν ιστορικό φωτοθεραπείας (PUVA), πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Συστηματικές

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε μερικές περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία. Έχουν εμφανιστεί αναφυλαξία και αγγειοοίδημα. Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και να διακοπεί η χορήγηση του STELARA (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αναπνευστικές

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αλλεργικής κυψελίτιδας, ηωσινοφιλικής πνευμονίας και μη λοιμώδους οργανωτικής πνευμονίας κατά τη χρήση του ustekinumab μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν βήχα, δύσπνοια και διάμεσες διηθήσεις μετά από μία έως τρεις δόσεις. Οι σοβαρές εκβάσεις περιελάμβαναν αναπνευστική ανεπάρκεια και παρατεταμένη νοσηλεία. Βελτίωση αναφέρθηκε μετά τη διακοπή του ustekinumab και επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση που η πιθανότητα λοίμωξης έχει αποκλειστεί και η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη, διακόψτε το ustekinumab και ξεκινήστε κατάλληλη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Εμβολιασμοί

Συνιστάται να μη συγχωρηγούνται εμβόλια ζώντων ιών ή βακτηρίων (όπως ο Βάκιλλος των Calmette και Guérin (BCG)) με το STELARA. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν πρόσφατα λάβει εμβόλια με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λάμβαναν STELARA. Πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το STELARA πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξαναρχίσει τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι ιατροί πρέπει να συμβουλευονται την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για πρόσθετη πληροφόρηση και οδηγίες σχετικά με την παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν STELARA μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα αδρανοποιημένα ή μη ζώντα εμβόλια.

Η μακροχρόνια θεραπεία με STELARA δεν καταστέλλει τη χυμική ανοσολογική απάντηση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο ή το εμβόλιο για τον τέτανο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παράλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να

επιηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η παράλληλη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών και του STELARA ή κατά τη μετάβαση από άλλα βιολογικά ανοσοκατασταλτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ανοσοθεραπεία

Το STELARA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ανοσοθεραπεία για αλλεργία. Δεν είναι γνωστό εάν το STELARA μπορεί να επηρεάσει την ανοσοθεραπεία για αλλεργία.

Σοβαρές δερματοπάθειες

Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με ustekinumab (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να αναπτύξουν ερυθροδερμική ψωρίαση στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους. Τα συμπτώματα της ερυθροδερμικής ψωρίασης ενδέχεται να μην διακρίνονται κλινικά από την αποφολιδωτική δερματίτιδα. Κατά την παρακολούθηση της ψωρίασης του ασθενούς, οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, θα πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία. Το STELARA θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υπόνοια αντίδρασης στο φάρμακο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν STELARA, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς σε κλινικές μελέτες στις εγκεκριμένες ενδείξεις, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν ήταν επαρκής ώστε να καθοριστεί εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Λόγω της υψηλότερης επίπτωσης λοιμώξεων γενικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Το STELARA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Ωστόσο, το STELARA αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προκειμένου για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου (βλέπε παράγραφο 6.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ζώντα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το STELARA (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους. Στις μελέτες φαρμακοκινητικών αναλύσεων πληθυσμού φάσης 3, διερευνήθηκε η επίδραση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων παράλληλων φαρμακευτικών προϊόντων σε ασθενείς με ψωρίαση (συμπεριλαμβανομένων της παρακεταμόλης, της ιβuproφαίνης, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, της μετφορμίνης, της ατορβαστατίνης, της λεβοθυροξίνης) στη φαρμακοκινητική του ustekinumab. Δεν υπήρξαν ενδείξεις αλληλεπίδρασης με αυτά τα παράλληλα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Η βάση για την ανάλυση αυτή ήταν ότι τουλάχιστον 100 ασθενείς (> 5% του μελετούμενου πληθυσμού) έλαβαν θεραπεία με παράλληλη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων για τουλάχιστον το 90% της περιόδου μελέτης. Η φαρμακοκινητική του ustekinumab δεν επηρεάστηκε από την παράλληλη χρήση MTX, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, 6-μερκαπτοπουρίνης, αζαθειοπρίνης και από στόματος κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, ή από την προηγούμενη έκθεση σε παράγοντες αντι-TNFα, σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ή νόσο του Crohn ή από την προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες (δηλ., παράγοντες αντι-TNFα ή/και βεδολιζουμάπη) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Τα αποτελέσματα μίας μελέτης *in vitro* δεν υποδεικνύουν την ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα υποστρώματα του CYP450 (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ustekinumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του STELARA κατά την κύηση.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο αν το ustekinumab εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα παρουσιάζουν έκκριση του ustekinumab σε χαμηλά επίπεδα στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό αν το ustekinumab απορροφάται συστηματικά μετά την κατάποση. Λόγω του ενδεχόμενου ανεπιθύμητων αντιδράσεων από το ustekinumab σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 15 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με το STELARA, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του παιδιού από το θηλασμό και το όφελος της γυναίκας από τη θεραπεία με STELARA.

Γονιμότητα

Η επίδραση του ustekinumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το STELARA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) στις ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες με το ustekinumab ήταν ρινοφαρυγγίτιδα και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες από αυτές θεωρήθηκαν ήπιες και δεν επέβαλαν τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για το STELARA είναι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση ενηλίκων στο ustekinumab σε 14 μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 σε 6.709 ασθενείς (4.135 με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, 1.749 με νόσο του Crohn και 825 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα). Αυτά περιλαμβάνουν έκθεση στο STELARA στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για τουλάχιστον 6 μήνες ή 1 έτος (4.577 και 3.253 ασθενείς, αντιστοίχως, με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα) και έκθεση για τουλάχιστον 4 ή 5 έτη

(1.482 και 838 ασθενείς με ψωρίαση, αντιστοίχως).

Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα σε ενήλικες, καθώς επίσης και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης: Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, παραρρινοκολίτιδα Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα, οδοντικές λοιμώξεις, έρπης ζωστήρ, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αιδοιοκολική μυκωτική λοίμωξη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης) Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία Όχι συχνές: Παράλυση προσωπικού νεύρου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές: Στοματοφαρυγγικό άλγος Όχι συχνές: Ρινική συμφόρηση Σπάνιες: Αλλεργική κυψελίτιδα, ηωσινοφιλική πνευμονία Πολύ σπάνιες: Οργανωτική πνευμονία*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: Διάρροια, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Κνησμός Όχι συχνές: Φλυκταινώδης ψωρίαση, αποφολιδωση δέρματος, ακμή Σπάνιες: Αποφολιδωτική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές: Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές: Κόπωση, ερύθημα στη θέση ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης Όχι συχνές: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, αιματώματος, σκλήρυνσης, οιδήματος και κνησμού), εξασθένηση

* Βλέπε παράγραφο 4.4, Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο

του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, τα ποσοστά λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ustekinumab και εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο αυτών των κλινικών μελετών, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 1,36 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και 1,34 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,03 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (30 σοβαρές λοιμώξεις σε 930 ανθρωποέτη παρακολούθησης) και 0,03 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (15 σοβαρές λοιμώξεις σε 434 ανθρωποέτη παρακολούθησης) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 11.581 ανθρωποέτη έκθεσης σε 6.709 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,0 έτος, 1,1 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,91 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά ανθρωποέτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (199 σοβαρές λοιμώξεις σε 11.581 ανθρωποέτη παρακολούθησης) και οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν πνευμονία, απόστημα του πρωκτού, κυτταρίτιδα, εκκολπωματίτιδα, γαστρεντερίτιδα και ιογενείς λοιμώξεις.

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση που παράλληλα λάμβαναν αγωγή με ισονιαζίδη δεν ανέπτυξαν φυματίωση.

Κακοήθειες

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η επίπτωση κακοηθειών, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν 0,11 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (1 ασθενής σε 929 ανθρωποέτη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,23 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 434 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,43 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (4 ασθενείς σε 929 ανθρωποέτη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,46 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (2 ασθενείς σε 433 ανθρωποέτη παρακολούθησης).

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 11.561 ανθρωποέτη έκθεσης σε 6.709 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,0 έτος, 1,1 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 1,0 έτος για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Αναφέρθηκαν κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, σε 62 ασθενείς σε 11.561 ανθρωποέτη παρακολούθησης (επίπτωση 0,54 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab). Η επίπτωση κακοηθειών που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό (προτυπωμένο πηλίκο επίπτωσης= 0,93 [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,71, 1,20], προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή). Οι πιο συχνά παρατηρούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν καρκίνος του προστάτη, ορθοκολικός καρκίνος, μελάνωμα και καρκίνος του μαστού. Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,49 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (56 ασθενείς σε 11.545 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η αναλογία των ασθενών με βασικοκυτταρικό έναντι ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (3:1) είναι συγκρίσιμη με την αναμενόμενη αναλογία στο γενικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις στην έγχυση

Στις μελέτες επαγωγής με ενδοφλέβια χορήγηση για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αναφυλαξίας ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση μετά από την εφάπαξ ενδοφλέβια δόση. Σε αυτές τις μελέτες, 2,2% από τους 785 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 1,9% από τους 790 ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση ustekinumab ανέφεραν

ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συνέβησαν στη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από αυτήν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας
Η ασφάλεια του ustekinumab έχει μελετηθεί σε δύο φάσης 3 μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Η πρώτη διεξήχθη σε 110 ασθενείς 12-17 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 60 εβδομάδες και η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε 44 ασθενείς 6 έως 11 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 56 εβδομάδες. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο μελέτες με δεδομένα για την ασφάλεια έως 1 έτους ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως εφάπαξ δόσεις μέχρι 6 mg/kg χωρίς να περιοριστεί η δόση λόγω τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC05.

Μηχανισμός δράσης

Το ustekinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα που συνδέεται με ειδικότητα με την κοινή πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των ανθρώπινων κυτταροκινών ιντερλευκίνη (IL)-12 και IL-23. Το ustekinumab αναστέλλει τη βιοδραστικότητα των ανθρώπινων IL-12 και IL-23 εμποδίζοντας την p40 να συνδεθεί με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα IL-12Rβ1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Το ustekinumab δεν μπορεί να συνδεθεί με την IL-12 ή την IL-23 που είναι ήδη συνδεδεμένες με επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς IL-12Rβ1. Συνεπώς, το ustekinumab δεν είναι πιθανό να συνεισφέρει στη μεσολαβούμενη από αντισώματα ή από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα των κυττάρων με τους υποδοχείς IL-12 και/ή IL-23. Οι IL-12 και IL-23 είναι ετεροδιμερείς κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Και οι δύο κυτταροκίνες λαμβάνουν μέρος στις ανοσολογικές λειτουργίες. Η IL-12 διεγείρει τα κύτταρα-φυσικούς φονείς (NK) και προωθεί τη διαφοροποίηση των CD4+ T κυττάρων προς το φαινότυπο των βοηθητικών κυττάρων T 1 (Th1), η IL-23 επάγει την οδό των βοηθητικών κυττάρων T 17 (Th17). Ωστόσο, η μη φυσιολογική ρύθμιση των IL-12 και IL-23 έχει συσχετιστεί με ανοσο-διαμεσολαβούμενες ασθένειες, όπως η ψωρίαση, η ψωριασική αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα.

Με τη σύνδεση στην κοινή υποομάδα p40 της IL-12 και της IL-23, το ustekinumab μπορεί να ασκήσει τις κλινικές του επιδράσεις στην ψωρίαση, στην ψωριασική αρθρίτιδα, στη νόσο του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα μέσω της διακοπής των οδών των σχετιζόμενων με τις κυτταροκίνες των Th1 και Th17 κυττάρων, οι οποίες διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθολογία αυτών των νοσημάτων.

Στους ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η θεραπεία με ustekinumab οδήγησε σε μείωση των δεικτών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων, στη διάρκεια της φάσης επαγωγής, οι οποίοι στη συνέχεια διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης συντήρησης.

Ανοσοποίηση

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας επέκτασης της Μελέτης Ψωρίασης 2 (PHOENIX 2), οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με STELARA για τουλάχιστον 3,5 χρόνια παρουσίασαν παρόμοιες αντισωματικές απαντήσεις τόσο στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο όσο και στο εμβόλιο για τον τέτανο όπως η ομάδα ελέγχου ασθενών με ψωρίαση που δεν έλαβε συστηματικά θεραπεία. Παρόμοια αναλογία ενηλίκων ασθενών εμφάνισε προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων κατά του πνευμονιόκοκκου και του τετάνου και οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν παρόμοιοι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν STELARA και των ασθενών στην ομάδα ελέγχου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ustekinumab αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn (βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI] ≥ 220 και ≤ 450). Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιλάμβανε δύο μελέτες 8 εβδομάδων ενδοφλέβιας επαγωγής (UNITI-1 και UNITI-2), ακολουθούμενες από μια μελέτη 44 εβδομάδων υποδόριας τυχαιοποιημένης απόσυρσης συντήρησης (IM-UNITI), που αντιπροσώπευαν 52 εβδομάδες θεραπείας.

Οι μελέτες επαγωγής περιλάμβαναν 1.409 (UNITI-1, n = 769, UNITI-2 n = 640) ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και για τις δύο μελέτες επαγωγής ήταν το ποσοστό συμμετεχόντων με κλινική ανταπόκριση (ορίστηκε ως μείωση της βαθμολογίας CDAI ≥ 100 βαθμούς) την εβδομάδα 6. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν έως την εβδομάδα 8 και για τις δύο μελέτες. Η ταυτόχρονη χορήγηση από στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, αμινοσαλικυλικών και αντιβιοτικών επιτρεπόταν και 75% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα φάρμακα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της συνιστώμενης διαβαθμισμένης (tiered) δόσης των περίπου 6 mg/kg (βλέπε Πίνακα 1, παράγραφο 4.2), μια σταθερή δόση 130 mg ustekinumab ή εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 0.

Οι ασθενείς στη μελέτη UNITI-1 είχαν αποτύχει ή είχαν εμφανίσει δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNF α . Περίπου 48% των ασθενών είχαν αποτύχει με 1 προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNF α και 52% είχαν αποτύχει με 2 ή 3 προηγούμενες θεραπείες με αντι-TNF α . Σε αυτήν τη μελέτη, 29,1% των ασθενών είχαν ανεπαρκή αρχική ανταπόκριση (πρωτεύοντως μη ανταποκρινόμενοι), 69,4% ανταποκρίθηκαν αλλά έχασαν την ανταπόκριση (δευτερευόντως μη ανταποκρινόμενοι) και 36,4% είχαν δυσανεξία στις θεραπείες με αντι-TNF α .

Οι ασθενείς στη μελέτη UNITI-2 είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον μία συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών ή των ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, και είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNF α (68,6%) είτε είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντι-TNF α αλλά δεν απέτυχαν (31,4%).

Τόσο στη μελέτη UNITI-1 όσο και στη μελέτη UNITI-2, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε κλινική ανταπόκριση και ύφεση ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα του ustekinumab έναντι του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Η κλινική ανταπόκριση και η ύφεση ήταν σημαντικές ήδη από την εβδομάδα 3 στους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και συνέχισαν να βελτιώνονται έως την εβδομάδα 8. Σε αυτές τις μελέτες επαγωγής, η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη και διατηρήθηκε περισσότερο στην ομάδα της διαβαθμισμένης (tiered) δόσης, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε τη δόση των 130 mg, και συνεπώς η διαβαθμισμένη δόση είναι η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Πίνακας 3: Επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης στη μελέτη UNITI-1 και στη μελέτη UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Εικονικό φάρμακο N = 247	Συνιστώμενη δόση ustekinumab N = 249	Εικονικό φάρμακο N = 209	Συνιστώμενη δόση ustekinumab N = 209
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^α	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^α
Κλινική ανταπόκριση (100 βαθμοί), εβδομάδα 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^β	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^α
Κλινική ανταπόκριση (100 βαθμοί), εβδομάδα 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^α	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^α
Ανταπόκριση 70 βαθμών, εβδομάδα 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^β	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^α
Ανταπόκριση 70 βαθμών, εβδομάδα 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^β	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^α

Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς ή ως παρουσία κλινικής ύφεσης

Η ανταπόκριση 70 βαθμών ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 70 βαθμούς

* Αποτυχία σε αντι-TNFα

** Αποτυχία στη συμβατική θεραπεία

^α p < 0,001

^β p < 0,01

Στη μελέτη συντήρησης (IM-UNITI), αξιολογήθηκαν 388 ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 100 βαθμών την εβδομάδα 8 της επαγωγής με ustekinumab στις μελέτες UNITI-1 και UNITI-2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια αγωγή συντήρησης με 90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες, 90 mg ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες (για τη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης, βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΙΧΠ του STELARA ενέσιμο διάλυμα (φιαλίδιο) και ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα).

Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών διατήρησαν κλινική ύφεση και ανταπόκριση στις ομάδες που έλαβαν ustekinumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 44 (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης στη μελέτη IM-UNITI (εβδομάδα 44, 52 εβδομάδες από την έναρξη της δόσης επαγωγής)

	Εικονικό φάρμακο* N = 131 [†]	90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες N = 128 [†]	90 mg ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες N = 129 [†]
Κλινική ύφεση	36%	53% ^α	49% ^β
Κλινική ανταπόκριση	44%	59% ^β	58% ^β
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδές	30%	47% ^α	43% ^γ
Κλινική ύφεση σε ασθενείς:			
που ήταν σε ύφεση κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης	46% (36/79)	67% (52/78) ^α	56% (44/78)
που εισήχθησαν από τη μελέτη CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^γ	57% (41/72)
που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντι-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^γ	57% (30/53)
που εισήχθησαν από τη μελέτη CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς ή ως παρουσία κλινικής ύφεσης

* Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου περιλάμβανε ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν ανταπόκριση στο ustekinumab και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

† Ασθενείς που εμφάνιζαν κλινική ανταπόκριση 100 βαθμών στο ustekinumab κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης

‡ Ασθενείς που απέτυχαν με τη συμβατική θεραπεία αλλά όχι με τη θεραπεία με αντι-TNFα

§ Ασθενείς που εμφανίζουν ανθεκτικότητα/δυσανεξία στους αντι-TNFα

α $p < 0,01$

β $p < 0,05$

γ ονομαστικά σημαντικό ($p < 0,05$)

Στη μελέτη IM-UNITI, 29 από τους 129 ασθενείς δεν διατήρησαν την ανταπόκριση στο ustekinumab με τη λήψη θεραπείας κάθε 12 εβδομάδες και επιτράπηκε η προσαρμογή της δόσης ώστε να λάβουν ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες. Απώλεια ανταπόκρισης ορίστηκε ως, βαθμολογία CDAI με βαθμούς ≥ 220 και αύξηση ≥ 100 βαθμών από την βαθμολογία CDAI κατά την έναρξη. Σε αυτούς τους ασθενείς, κλινική ύφεση επιτεύχθηκε σε 41,4% των ασθενών 16 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης.

Οι ασθενείς που δεν εμφάνιζαν κλινική ανταπόκριση στην επαγωγή με ustekinumab την εβδομάδα 8 των μελετών επαγωγής UNITI-1 και UNITI-2 (476 ασθενείς) εισήχθησαν στο μη τυχαιοποιημένο τμήμα της μελέτης συντήρησης (IM-UNITI) και έλαβαν μια υποδόρια ένεση 90 mg ustekinumab σε αυτό το χρονικό σημείο. Οκτώ εβδομάδες αργότερα, 50,5% των ασθενών πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και συνέχισαν να λαμβάνουν τη δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες – από αυτούς τους ασθενείς που συνέχισαν τη δόση συντήρησης, η πλειοψηφία διατήρησαν την ανταπόκριση (68,1%) και πέτυχε ύφεση (50,2%) την εβδομάδα 44, σε ποσοστά που ήταν παρόμοια με τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στην επαγωγή με ustekinumab.

Από τους 131 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην επαγωγή με ustekinumab, και που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στην έναρξη της μελέτης συντήρησης, 51 έχασαν στη συνέχεια την ανταπόκριση και έλαβαν 90 mg ustekinumab υποδορίως κάθε 8 εβδομάδες. Η πλειοψηφία των ασθενών που έχασαν την ανταπόκριση και ξαναξεκίνησαν το ustekinumab το έκαναν αυτό εντός 24 εβδομάδων από την έγχυση επαγωγής. Από αυτούς τους 51 ασθενείς, 70,6% πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και 39,2% πέτυχαν κλινική ύφεση 16 εβδομάδες μετά τη λήψη της πρώτης υποδόριας δόσης του ustekinumab.

Στη μελέτη IM-UNITI, οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη έως την εβδομάδα 44 ήταν κατάλληλοι για να συνεχίσουν τη θεραπεία σε μία μελέτη επέκτασης. Στους ασθενείς που εισήλθαν στη μελέτη επέκτασης, η κλινική ύφεση και η ανταπόκριση γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 92 τόσο στους ασθενείς που είχαν αποτύχει με θεραπείες-TNF όσο και σε εκείνους που είχαν αποτύχει με συμβατικές θεραπείες.

Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη επέκτασης με θεραπεία διάρκειας έως 2 ετών σε ασθενείς με Νόσο του Crohn.

Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκοπική εικόνα του βλεννογόνου αξιολογήθηκε σε μια υπομελέτη σε 252 ασθενείς που είχαν κατάλληλη ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου στην έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή, σε σχέση με την έναρξη, στην Απλοποιημένη Βαθμολογία Ενδοσκοπικής Βαρύτητας Νόσου για τη νόσο του Crohn (SES-CD), μια σύνθετη βαθμολογία σε 5 ειλεο-κολικά τμήματα, που περιλαμβάνει την παρουσία/το μέγεθος ελκών, το ποσοστό βλεννογονικής επιφάνειας που καλύπτεται από έλκη, το ποσοστό βλεννογονικής επιφάνειας που προσβάλλεται από άλλες βλάβες και την παρουσία/τον τύπο στένωσης/στενωμάτων. Την εβδομάδα 8, μετά από μια εφάπαξ δόση επαγωγής, η μεταβολή της βαθμολογίας SES-CD ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του ustekinumab ($n = 155$, μέση μεταβολή = -2,8) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($n = 97$, μέση μεταβολή = -0,7, $p = 0,012$).

Ανταπόκριση συριγγίων

Σε μια υποομάδα ασθενών με παροχετευόμενα συρίγγια στην έναρξη (8,8%, n = 26), 12/15 (80%) από τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab πέτυχαν ανταπόκριση των συριγγίων σε διάστημα 44 εβδομάδων (ορίστηκε ως $\geq 50\%$ μείωση του αριθμού των παροχετευόμενων συριγγίων, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης επαγωγής), έναντι 5/11 (45,5%) από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ) και το ερωτηματολόγιο SF-36. Την εβδομάδα 8, οι ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της συνολικής βαθμολογίας IBDQ και της Συνοπτικής Βαθμολογίας της Ψυχικής Συνιστώσας του SF-36 τόσο στη μελέτη UNITI-1 όσο και στη μελέτη UNITI-2, καθώς και στη Συνοπτική Βαθμολογία της Σωματικής Συνιστώσας του SF-36 στη μελέτη UNITI-2, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις αυτές γενικά διατηρήθηκαν καλύτερα στους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab στη μελέτη IM-UNITI έως την εβδομάδα 44, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία γενικά διατηρήθηκε στη διάρκεια της επέκτασης έως την εβδομάδα 92.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ustekinumab αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετριώς έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12, επιμέρους βαθμολογία ενδοσκοπικής ≥ 2). Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιελάμβανε μία μελέτη επαγωγής με ενδοφλέβια θεραπεία (αναφέρεται ως UNIFI-I) διάρκειας έως 16 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μία διάρκειας 44 εβδομάδων τυχαιοποιημένη μελέτη υποδορίως χορηγούμενης θεραπείας συντήρησης με απόσυρση (αναφέρεται ως UNIFI-M), αντιπροσωπεύοντας τουλάχιστον 52 εβδομάδες θεραπείας.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα που παρουσιάζονται για τις μελέτες UNIFI-I και UNIFI-M βασίστηκαν σε κεντρική επανεξέταση των ενδοσκοπήσεων.

Στη μελέτη UNIFI-I συμπεριλήφθηκαν 961 ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη επαγωγής ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 8. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση είτε της συνιστώμενης διαβαθμισμένης δόσης των 6 mg/kg περίπου (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2), είτε μίας σταθερής δόσης 130 mg ustekinumab ή εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 0.

Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη λήψη δόσεων από στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσορρυθμιστικών και αμινοσαλικυλικών και το 90% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα φάρμακα. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να είχαν αποτυχία σε συμβατική θεραπεία (κορτικοστεροειδή ή ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες) ή σε τουλάχιστον έναν βιολογικό παράγοντα (έναν ανταγωνιστή του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη). Το 49% των ασθενών είχαν αποτυχία σε συμβατική θεραπεία, αλλά όχι σε βιολογικό παράγοντα (εκ των οποίων το 94% δεν είχαν λάβει θεραπεία με βιολογικό παράγοντα στο παρελθόν). Το 51% των ασθενών είχαν εμφανίσει αποτυχία ή δυσανεξία σε έναν βιολογικό παράγοντα. Περίπου το 50% των ασθενών είχαν αποτυχία σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNFα (εκ των οποίων το 48% ήταν ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην πρώτη θεραπεία) και το 17% είχαν αποτυχία σε τουλάχιστον 1 θεραπεία με αντι-TNFα και βεδολιζουμάμπη.

Στη μελέτη UNIFI-I ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση στην ομάδα θεραπείας με ustekinumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 8 (Πίνακας 5). Ήδη από την Εβδομάδα 2, την πρώτη προγραμματισμένη επίσκεψη στη μελέτη, και σε κάθε επίσκεψη στη συνέχεια, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ustekinumab δεν είχαν αιμορραγία από το ορθό ή πέτυχαν φυσιολογική συχνότητα κενώσεων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σημαντικές διαφορές στην μερική βαθμολογία Mayo και στη συμπτωματική ύφεση μεταξύ ustekinumab και εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2.

Η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα της διαβαθμισμένης δόσης (6 mg/kg) σε σύγκριση με την ομάδα της δόσης των 130 mg σε επιλεγμένα καταληκτικά σημεία και, ως εκ τούτου, η διαβαθμισμένη δόση είναι η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Πίνακας 5: Σύνοψη των κύριων εκβάσεων της αποτελεσματικότητας στη μελέτη UNIFI-I (Εβδομάδα 8)

	Εικονικό φάρμακο N = 319	Συνιστώμενη δόση του ustekinumab ^ε N = 322
Κλινική ύφεση*	5%	16% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	9% (15/158)	19% (29/156) ^γ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	0% (0/47)	10% (6/58) ^γ
Κλινική ανταπόκριση [§]	31%	62% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	35% (56/158)	67% (104/156) ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	28% (13/47)	52% (30/58) ^γ
Βλεννογονική Επούλωση	14%	27% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	21% (33/158)	33% (52/156) ^γ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία	7% (11/161)	21% (35/166) ^β
Συμπτωματική ύφεση [†]	23%	45% ^β
Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση [□]	8%	21% ^β

^ε Δόση έγχυσης του ustekinumab χρησιμοποιώντας το βασισμένο στο σωματικό βάρος δοσολογικό σχήμα που αναφέρεται στον Πίνακα 1.

* Ως κλινική ύφεση ορίζεται η βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμούς, χωρίς καμία επιμέρους βαθμολογία > 1 .

§ Ως κλινική ανταπόκριση ορίζεται η μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 3 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

¥ Ένας ανταγωνιστής του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη.

† Ως βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκοπική 0 ή 1.

‡ Ως συμπτωματική ύφεση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

□ Ως συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1.

^α $P < 0,001$

^β Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,001$)

^γ Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,05$)

Στη μελέτη UNIFI-M αξιολογήθηκαν 523 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση με εφάπαξ IV χορήγηση ustekinumab στη μελέτη UNIFI-I. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υποδοριώς χορηγούμενο σχήμα συντήρησης με είτε 90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες, είτε 90 mg ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες (για τη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ για το STELARA ενέσιμο διάλυμα (φιαλίδιο) και το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση και στις δύο ομάδες θεραπείας με ustekinumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 44 (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Σύνοψη των κύριων μέτρων αποτελεσματικότητας στη μελέτη UNIFI-M (εβδομάδα 44, 52 εβδομάδες από την έναρξη της δόσης επαγωγής)

	Εικονικό φάρμακο * N = 175	90 mg ustekinumab κάθε 8 εβδομάδες N = 176	90 mg ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες N = 172
Κλινική ύφεση**	24%	44% ^α	38% ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	31% (27/87)	48% (41/85) ^δ	49% (50/102) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^γ	23% (16/70) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	15% (4/27)	33% (7/21) ^ε	23% (5/22) ^ε
Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης έως την εβδομάδα 44 [§]	45%	71% ^α	68% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	51% (44/87)	78% (66/85) ^γ	77% (78/102) ^γ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^γ	56% (39/70) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	41% (11/27)	67% (14/21) ^ε	50% (11/22) ^ε
Βλεννογονική Επούλωση [†]	29%	51% ^α	44% ^β
Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης έως την εβδομάδα 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^γ
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή [€]	23%	42% ^α	38% ^β
Διαρκής ύφεση ^Ι	35%	57% ^γ	48% ^δ
Συμπτωματική ύφεση [‡]	45%	68% ^γ	62% ^δ
Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση [□]	28%	48% ^γ	41% ^δ

* Μετά την ανταπόκριση σε IV ustekinumab.

** Ως κλινική ύφεση ορίζεται βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμούς, χωρίς καμία επιμέρους βαθμολογία > 1 .

§ Ως κλινική ανταπόκριση ορίζεται η μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 3 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

¥ Ένας ανταγωνιστής του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη.

† Ως βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

£ Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης έως την Εβδομάδα 44 ορίζεται ως οι ασθενείς που είναι σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 μεταξύ των ασθενών που είναι σε κλινική ύφεση στην έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

€ Η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως οι ασθενείς που είναι σε κλινική ύφεση χωρίς να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή την Εβδομάδα 44

Ι Ως διαρκής ύφεση ορίζεται η μερική ύφεση κατά Mayo σε $\geq 80\%$ του συνόλου των επισκέψεων πριν από την Εβδομάδα 44 και η μερική ύφεση κατά Mayo στην τελευταία επίσκεψη (Εβδομάδα 44).

‡ Ως συμπτωματική ύφεση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

□ Ως συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

^α $p < 0,001$

^β $p < 0,05$

^γ Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,001$)

^δ Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,05$)

^ε Μη στατιστικά σημαντικό

Η ευεργετική επίδραση του ustekinumab στην κλινική ανταπόκριση, την βλεννογονική επούλωση και την κλινική ύφεση παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία επαγωγής και τη θεραπεία συντήρησης τόσο σε

ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα, όσο και σε εκείνους που είχαν αποτύχει με μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα, συμπεριλαμβανομένων και των πρωτεύοντως μη ανταποκριθέντων ασθενών σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα. Ευεργετική επίδραση παρατηρήθηκε επίσης κατά τη θεραπεία επαγωγής σε ασθενείς που είχαν αποτύχει με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα και βεδολιζουμάμπη, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών σε αυτή την υποομάδα ήταν πολύ μικρός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την ευεργετική επίδραση σε αυτή την ομάδα κατά τη θεραπεία συντήρησης.

Ανταποκριθέντες σε θεραπεία επαγωγής με ustekinumab την Εβδομάδα 16

Στους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab και δεν εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, χορηγήθηκε ustekinumab στην δόση των 90 mg SC την εβδομάδα 8 (36% των ασθενών). Από αυτούς τους ασθενείς, το 9% εκείνων που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση επαγωγής πέτυχαν κλινική ύφεση και το 58% πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 16.

Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά τη θεραπεία επαγωγής με ustekinumab την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I αλλά εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 16 (157 ασθενείς), εντάχθηκαν στο μη τυχαιοποιημένο μέρος της μελέτης UNIFI-M και συνέχισαν να λαμβάνουν δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Μεταξύ των ασθενών αυτών, η πλειοψηφία (62%) διατήρησαν την ανταπόκριση και το 30% πέτυχαν ύφεση την εβδομάδα 44.

Ενδοσκοπική Ομαλοποίηση

Ως ενδοσκοπική ομαλοποίηση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 και παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 8 στη μελέτη UNIFI-I. Την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M αυτή επετεύχθη στο 24% και 29% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab κάθε 12 ή 8 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 18% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Ιστολογική και Ιστολογική-Ενδοσκοπική Βλεννογονική Επούλωση

Η ιστολογική επούλωση (οριζόμενη ως διήθηση ουδετερόφιλων σε < 5% των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού) αξιολογήθηκε την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I και την Εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M. Την εβδομάδα 8, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση επαγωγής, σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης πέτυχαν ιστολογική επούλωση (36%) σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22%). Την Εβδομάδα 44 παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ιστολογική επούλωση στις ομάδες χορήγησης του ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες (54%) και κάθε 8 εβδομάδες (59%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (33%).

Ένα συνδυαστικό καταληκτικό σημείο ιστολογικής-ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης, που ορίστηκε ως βλεννογονική επούλωση και ιστολογική επούλωση, αξιολογήθηκε την εβδομάδα 8 στη μελέτη UNIFI-I και την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M. Οι ασθενείς που έλαβαν ustekinumab στη συνιστώμενη δόση εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις του καταληκτικού σημείου ιστολογικής-ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης την εβδομάδα 8 στην ομάδα του ustekinumab (18%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (9%). Την εβδομάδα 44 παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση στις ομάδες χορήγησης του ustekinumab κάθε 12 εβδομάδες (39%) και κάθε 8 εβδομάδες (46%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (24%).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ) και τα ερωτηματολόγια SF-36 και EuroQoL-5D (EQ-5D).

Την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, οι ασθενείς που έλαβαν ustekinumab εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη και κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του IBDQ, στο EQ-5D και στη VAS του EQ-5D, στη Συνοπτική Βαθμολογία της Ψυχικής Συνιστώσας του SF-36 και στη Συνοπτική Βαθμολογία της Σωματικής Συνιστώσας του SF-36, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab στη μελέτη

UNIFI-M έως την εβδομάδα 44.

Οι ασθενείς που έλαβαν ustekinumab εμφάνισαν σημαντικά περισσότερες βελτιώσεις της παραγωγικότητας στην εργασία, όπως αξιολογήθηκε από τις μεγαλύτερες μειώσεις στη συνολική μείωση της παραγωγικότητας στην εργασία και στη μείωση των δραστηριοτήτων βάσει του ερωτηματολογίου WPAI-GH, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Νοσηλείες και σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα χειρουργικές επεμβάσεις

Έως την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, τα ποσοστά των συμμετεχόντων με σχετιζόμενες με την UC νοσηλείες ήταν σημαντικά χαμηλότερα για τους συμμετέχοντες στην ομάδα του ustekinumab χορηγούμενου στη συνιστώμενη δόση (1,6%, 5/322) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,4%, 14/319) και κανένας από τους συμμετέχοντες που έλαβαν ustekinumab στη συνιστώμενη δόση επαγωγής δεν υπεβλήθη σε σχετιζόμενη με την UC χειρουργική επέμβαση συγκριτικά με το 0,6% (2/319) των συμμετεχόντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Έως την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M, παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερος αριθμός σχετιζόμενων με UC νοσηλειών στους συμμετέχοντες στις ομάδες του ustekinumab συνδυαστικά (2,0%, 7/348) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,7%, 10/175). Αριθμητικά μικρότερος αριθμός συμμετεχόντων στην ομάδα του ustekinumab (0,6%, 2/348) υπεβλήθη σε σχετιζόμενη με την UC χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,7%, 3/175) έως την εβδομάδα 44.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ustekinumab ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι του ustekinumab και τα περισσότερα είναι εξουδετερωτικά. Ο σχηματισμός anti-ustekinumab αντισωμάτων σχετίζεται με την αυξημένη κάθαρση του ustekinumab στους ασθενείς με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στην αποτελεσματικότητα. Δεν υπάρχει προφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας anti-ustekinumab αντισωμάτων και της εμφάνισης αντιδράσεων στη θέση της ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ustekinumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής, η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση του ustekinumab στον ορό που παρατηρήθηκε 1 ώρα μετά την έγχυση ήταν 126,1 μg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn και 127,0 μg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Κατανομή

Ο διάμεσος όγκος της κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) έπειτα από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση κυμάνθηκε από 57 έως 83 ml/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής μεταβολική οδός του ustekinumab είναι άγνωστη.

Αποβολή

Η διάμεση συστηματική κάθαρση (CL) έπειτα από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση κυμάνθηκε από 1,99 έως 2,34 ml/ ημέρα/ kg. Η διάμεση ημίσεια ζωή (t_{1/2}) του ustekinumab ήταν κατά προσέγγιση 3 εβδομάδες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, κυμαινόμενη από 15 έως 32 ημέρες σε όλες τις μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα.

Γραμμικότητα δόσης

Η συστηματική έκθεση του ustekinumab (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά έναν αναλογικό με τη δόση τρόπο έπειτα από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 0,09 mg/kg έως 4,5 mg/kg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με ενδοφλέβιο ustekinumab σε ηλικιωμένους ή παιδιατρικούς ασθενείς.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η μεταβλητότητα στην κάθαρση του ustekinumab επηρεάστηκε από το σωματικό βάρος, τα επίπεδα λευκοκυτταρίνης ορού, το φύλο και την παρουσία αντισωμάτων έναντι του ustekinumab, ενώ το σωματικό βάρος ήταν η κύρια συμμεταβλητή που επηρέαζε τον όγκο κατανομής. Επιπλέον, στη νόσο του Crohn, η κάθαρση επηρεάστηκε από την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την κατάσταση ως προς την αποτυχία TNF ανταγωνιστών και τη φυλή (Ασιατική έναντι μη Ασιατικής). Η επίδραση αυτών των συμμεταβλητών ήταν εντός $\pm 20\%$ της τυπικής τιμής ή της τιμής αναφοράς της αντίστοιχης παραμέτρου PK και, ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για αυτές τις συμμεταβλητές. Η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων δεν είχε σημαντική επίδραση στη διάθεση του ustekinumab.

Ρύθμιση των ενζύμων του CYP450

Οι επιδράσεις της IL-12 ή της IL-23 στη ρύθμιση των ενζύμων του CYP450 αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη *in vitro* στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η οποία έδειξε ότι η IL-12 και/ή η IL-23 σε επίπεδα των 10 ng/ml δεν μετέβαλλαν τις ενζυμικές δραστηριότητες του CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ή 3A4, βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο (π.χ. τοξικότητα οργάνων) για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένων των αξιολογήσεων φαρμακολογικής ασφάλειας. Σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πιθήκους *cynomolgus* δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους δείκτες αρσενικής γονιμότητας, ούτε γενετικές ανωμαλίες ή αναπτυξιακή τοξικότητα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στους δείκτες θηλυκής γονιμότητας με χρήση ανάλογου αντισώματος των IL-12/23 σε ποντίκια.

Τα επίπεδα δόσεων στις μελέτες σε ζώα ήταν κατά προσέγγιση έως 45 φορές υψηλότερα από την υψηλότερη ισοδύναμη δόση που προορίζεται για χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση και είχαν ως αποτέλεσμα ανώτατες συγκεντρώσεις στον ορό σε πιθήκους που ήταν περισσότερο από 100 φορές υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης με το ustekinumab λόγω έλλειψης κατάλληλων μοντέλων ενός αντισώματος χωρίς διασταυρούμενη αντίδραση με τις IL-12/23 p40 των τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διϋδρικό δινάτριο άλας του EDTA
L-ιστιδίνη
Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-ιστιδίνη
L-μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80
Σακχαρόζη

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το STELARA θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μην καταψύχετε.

Έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 8 ώρες στους 15-25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός και αν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

26 ml διαλύματος σε φιαλίδιο των 30 ml από γυαλί τύπου I κλεισμένο με πόμα επικαλυμμένο με βουτυλικό καουτσούκ. Το STELARA διατίθεται σε συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα στο φιαλίδιο του STELARA δεν πρέπει να ανακινείται. Το διάλυμα πρέπει να εξεταστεί οπτικά για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό πριν από την χορήγηση. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή θολό, ή εάν υπάρχει ξένη αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη.

Αραίωση

Το STELARA πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται και να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

1. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων STELARA που απαιτούνται βάσει του βάρους του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 4.2, Πίνακα 1). Κάθε φιαλίδιο STELARA των 26 ml περιέχει 130 mg ustekinumab. Χρησιμοποιείτε μόνο πλήρη φιαλίδια STELARA.
2. Από τον ασκό έγχυσης των 250 ml, αφαιρέστε και απορρίψτε έναν όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ίσο με τον όγκο του STELARA που θα προστεθεί (απορρίψτε 26 ml χλωριούχου νατρίου για κάθε φιαλίδιο STELARA που απαιτείται, για 2 φιαλίδια απορρίψτε 52 ml, για 3 φιαλίδια απορρίψτε 78 ml, για 4 φιαλίδια απορρίψτε 104 ml).
3. Λάβετε 26 ml STELARA από κάθε φιαλίδιο που απαιτείται και προσθέστε τα στον ασκό έγχυσης των 250 ml. Ο τελικός όγκος στον ασκό έγχυσης θα πρέπει να είναι 250 ml. Αναμίξτε απαλά.
4. Ελέγξτε οπτικά το αραιωμένο διάλυμα πριν από τη χορήγηση. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν παρατηρήσετε εμφανώς αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμό ή ξένα σωματίδια.
5. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα για μια περίοδο τουλάχιστον μίας ώρας. Μετά την αραιώση, η έγχυση θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί εντός οκτώ ωρών από την αραιώση στον ασκό

- έγχυσης.
6. Χρησιμοποιείτε μόνο σετ έγχυσης με ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα).
 7. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση μόνο και τυχόν μη χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/494/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20 Ιανουαρίου 2020

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
C/S.SOL.IN 130MG/26 ML VIAL (5MG/ML)	BT x 1 VIAL x 26ML	2.133,24 €	2.584,12 €