

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lijek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija vidjeti odjeljak 4.8.

1. IME LIJEKA

Uzpruvo 45 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu
Uzpruvo 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu

INN: ustekinumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Uzpruvo, 45 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu
Jedan napunjeni špric sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml rastvora.

Uzpruvo, 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu
Jedan napunjeni špric sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml rastvora.

Uzpruvo je kompletno humano IgG1k monoklonsko antitijelo na interleukin (IL)-12/23 proizvedeno u mijelomskim ćelijama glodara koristeći rekombinantnu DNK tehnologiju.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom:
Jedan ml sadrži 0,04 mg polisorbata 80.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom špricu.
Rastvor je bistar, bezbojan do svijetložute boje, praktično bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Psorijaza tipa plaka

Lijek ustekinumab je indikovano za liječenje odraslih osoba sa umjerenom ili teškom psorijazom tipa plaka kod kojih nije bilo odgovora na drugu sistemsku terapiju ili kod kojih je primjena sistemske terapije bila kontraindikovana ili koji ne podnose drugu sistemsku terapiju, uključujući ciklosporine, metotreksat (MTX) ili PUVA terapiju (psoralen i ultravioletne zrake A) (vidjeti odjeljak 5.1).

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata

Lijek ustekinumab je indikovano za liječenje djece i adolescenata uzrasta od 6 godina i starijih sa umjerenom ili teškom psorijazom tipa plaka koji nisu adekvatno kontrolisani ili ne podnose drugu sistemsku terapiju ili fototerapiju (vidjeti odjeljak 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)

Lijek ustekinumab kao monoterapija ili u kombinaciji sa metatreksatom (MTX) je indikovano za liječenje odraslih pacijenata sa aktivnim psorijatičnim artritisom kada je odgovor na prethodnu nebiološku terapiju antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) bio neadekvatan (vidjeti odjeljak 5.1).

Kronova bolest

Lijek ustekinumab je indikovano za liječenje odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor na terapiju ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo

konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNF α ili su imali medicinske kontraindikacije za takvu terapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek ustekinumab je namijenjen za primjenu prema uputstvu i pod nadzorom ljekara specijaliste iskusnog u postavljanju dijagnoze i liječenju bolesti za koje je lijek ustekinumab indikovao.

Doziranje

Lijek ustekinumab je dostupan kao rastvor za injekciju u napunjenom špricu za supkutano (potkožnu) primjenu. Za intravenoznu primjenu kao i za supkutano primjenu doza nižih od 45 mg, treba koristiti druge proizvode sa ustekinumabom.

Psorijaza tipa plaka

Preporučeno doziranje lijeka ustekinumab je sljedeće: početna doza od 45 mg primijenjena supkutano, nakon toga doza od 45 mg 4 nedelje kasnije, a zatim na svakih 12 nedelja.

Prekid terapije treba razmotriti kod pacijenata koji nisu pokazali odgovor nakon 28 nedelja terapije.

Pacijenti sa tjelesnom masom > 100 kg

Za pacijente sa tjelesnom masom > 100 kg primjenjuje se inicijalna doza od 90 mg supkutano, nakon čega slijedi nova doza od 90 mg 4 nedelje kasnije, a zatim na svakih 12 nedelja. Kod ovih pacijenata, doza od 45 mg se takođe pokazala efikasnom. Ipak, veću efikasnost je imala doza od 90 mg (vidjeti odjeljak 5.1, Tabelu 4.).

Psorijatični artritis (PsA)

Preporučeno doziranje lijeka ustekinumab je sljedeće: početna doza od 45 mg primijenjena supkutano, 4 nedelje kasnije doza od 45 mg, a zatim na svakih 12 nedelja. Alterativno, 90 mg lijeka se može primijeniti kod pacijenata sa tjelesnom masom > 100 kg.

Prekid terapije treba razmotriti kod pacijenata koji nisu pokazali odgovor nakon 28 nedelja terapije.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.4).

Poremećaj funkcije bubrega i jetre

Lijek ustekinumab nije ispitivan kod ove grupe pacijenata. S obzirom na to, ne postoje preporuke za doziranje kod ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost lijeka ustekinumab kod djece sa psorijazom mlađe od 6 godina starosti ili kod djece i adolescenata sa psorijatičnim artritismom mlađih od 18 godina starosti još uvek nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata (6 godina i stariji)

Preporučena doza lijeka ustekinumab zasnovana na tjelesnoj masi prikazana je ispod (Tabela 1).

Lijek ustekinumab se mora primijenjivati u 0. i 4. nedelji, i zatim na svakih 12 nedelja.

Tabela 1: Preporučena doza lijeka ustekinumab za pedijatrijske pacijente sa psorijazom

Tjelesna masa u vrijeme doziranja	Preporučena doza
< 60 kg	-
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Ne postoji farmaceutski oblik za lijek ustekinumab koji omogućava doziranje na osnovu tjelesne težine za pedijatrijske pacijente koji imaju manje od 60 kg. Lijek ustekinumab je dostupan samo kao rastvor za injekciju od 45 mg i 90 mg u napunjenom špricu. Tako, nije moguće primijeniti lijek ustekinumab kod pacijenata kojima je potrebna doza manja od pune doze od 45 mg. Ako je potrebna alternativna doza, treba koristiti drugi proizvod ustekinumaba koji će obezbjediti doziranje na osnovu tjelesne težine.

Prekid terapije treba razmotriti kod pacijenata koji nisu pokazali odgovor nakon 28 nedelja terapije.

Kronova bolest

Tokom režima liječenja, prva doza lijeka ustekinumab se primjenjuje intravenski. Za doziranje putem intravenskog načina primjene, mora se koristiti drugi oblik lijeka ustekinumab u vidu koncentrata za rastvor za infuziju.

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka ustekinumab treba biti u toku 8. nedelje nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje na svakih 12 nedelja.

Pacijenti koji nisu pokazali odgovarajući odgovor u toku 8 nedelja nakon prve supkutane doze, mogu u to vrijeme primiti drugu supkutanu dozu (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

Pacijenti koji izgube odgovor na terapiju kada se primjenjuje režim doziranja svakih 12 nedelja mogu imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 nedelja (vidjeti odjeljak 5.1).

Pacijentima se naknadno može dati doza na svakih 8 nedelja ili svakih 12 nedelja u skladu sa kliničkom procjenom (vidjeti odjeljak 5.1).

Kod pacijenata kod kojih se do 16. nedelje ili 16 nedelja nakon prelaska na primjenu svakih 8 nedelja ne pokaže terapijska korist, treba razmotriti prekid liječenja.

Primjena imunomodulatora i/ili kortikosteroida se može nastaviti tokom liječenja lijekom ustekinumab. Kod pacijenata koji su odgovorili na liječenje lijekom ustekinumab, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom terapijom.

Ukoliko se liječenje prekine, nastavak liječenja supkutanim doziranjem na svakih 8 nedelja je bezbjedan i efikasan.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze za starije pacijente (vidjeti odjeljak 4.4).

Poremećaj funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja sa ustekinumabom u ovoj populaciji pacijenata nisu sprovedena. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost ustekinumaba u liječenju Kronove bolesti kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek ustekinumab, jačine 45 mg ili 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu, namijenjen je samo za supkutanu primjenu. Ukoliko je moguće, površina kože koja je zahvaćena psorijazom, ne treba da se koristi kao mjesto primjene injekcije.

U slučaju kada ljekar odredi da je adekvatno, pacijenti ili njihovi negovatelji mogu sami injektovati lijek ustekinumab, nakon što su prošli odgovarajuću obuku o tehnici primjene supkutane injekcije. Međutim, ljekar treba da osigura odgovarajuće praćenje pacijenta. Pacijenta ili negovatelja treba obučiti da primjeni cjelokupnu dozu lijeka ustekinumab prema uputstvima datim u Uputstvu za pacijenta. Odgovarajuće instrukcije za primjenu lijeka se nalaze u Uputstvu za pacijenta.

Za dalja uputstva o pripremi i posebnim mjerama upozorenja pri rukovanju, vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Klinički važna, aktivna infekcija (na primjer aktivna tuberkuloza, vidjeti odjeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Sljedljivost

Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, zaštićeno ime lijeka i broj serije primijenjenog lijeka se mora jasno zabilježiti u karton pacijenta.

Infekcije

Ustekinumab može povećati rizik od nastanka infekcija i reaktivacije latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarkentiškoj opservacijskoj studiji kod pacijenata sa psorijazom, ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije su primijećene kod pacijenta koji su primili ustekinumab (vidjeti odjeljak 4.8).

Oportunističke infekcije uključujući reaktivaciju tuberkuloze, druge oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, listerijski meningitis, pneumoniju izazvanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan virusom herpes simplex 2) i parazitarne infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu) prijavljeni su kod pacijenata liječenih ustekinumabom.

Preporučuje se oprez prilikom upotrebe lijeka ustekinumab kod pacijenata sa hroničnom infekcijom ili kod pacijenata koji u anamnezi imaju rekurentnu infekciju (vidjeti odjeljak 4.3).

Prije početka terapije lijekom ustekinumab, pacijenti se moraju ispitati da li boluju od tuberkuloze. Lijek ustekinumab se ne smije davati pacijentima sa aktivnom tuberkulozom (vidjeti odjeljak 4.3). Liječenje latentne tuberkulozne infekcije treba započeti prije primjene lijeka ustekinumab. Primjenu antituberkulozne terapije je takođe potrebno razmotriti prije primjene lijeka ustekinumab kod pacijenata sa latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi, a kod kojih se ne može utvrditi da li je primijenjen odgovarajući terapijski tretman. Pacijente koji primaju lijek ustekinumab treba pažljivo pratiti kako bi se utvrdili znaci i simptomima aktivne tuberkuloze tokom i nakon liječenja.

Potrebno je objasniti pacijentima da potraže medicinsku pomoć ukoliko se pojave znaci ili simptomi infekcije. Ako se kod pacijenta razvije ozbiljna infekcija, pacijenta treba pažljivo pratiti i lijek ustekinumab ne treba davati dok se infekcija ne izliječi.

Maligna oboljenja

Imunosupresivi, kao što je ustekinumab, mogu povećati rizik od nastanka malignih oboljenja. U kliničkim ispitivanjima i u postmarkentiškoj opservacijskoj studiji kod pacijenata sa psorijazom, kod pojedinih pacijenata koji su primali ustekinumab, razvila su se kutana i nekutana maligna oboljenja (vidjeti odjeljak 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni drugim biološkim lijekovima tokom njihove bolesti.

Nisu sprovedena ispitivanja u kojima su uključeni pacijenti koji imaju maligno oboljenje u anamnezi ili kod pacijenata kod kojih je terapija ustekinumabom nastavljena, a kod kojih se tokom terapije ovim lijekom razvilo maligno oboljenje. Zato je potreban oprez pri upotrebi lijeka ustekinumab kod ovih pacijenata.

Svi pacijenti, naročito oni starosti preko 60 godina, pacijenti sa medicinskom istorijom produženog uzimanja imunosupresivne terapije ili sa istorijom PUVA terapije, treba da se prate na pojavu karcinoma kože (vidjeti odjeljak 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Sistemske

Nekoliko slučajeva teške reakcije preosjetljivosti su prijavljene tokom postmarketinškog perioda nekoliko dana nakon primjene terapije. Javili su se anafilaksa i angioedem. U slučaju pojave anafilaktičke ili druge teške alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju i primjenu lijeka ustekinumab treba odmah prekinuti (vidjeti odjeljak 4.8).

Respiratorne

Slučajevi alergijskog alveolitisa i eozinofilne pneumonije su bili prijavljeni tokom upotrebe ustekinumaba nakon dobijanja dozvole za lijek. Kliničke slike uključuju kašalj, dispneju i intestinalne infiltracije nakon jedne do 3 doze lijeka. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produženu hospitalizaciju.

Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida terapije ustekinumabom i takođe, u nekim slučajevima, primjenom kortikosteroida. Ukoliko se isključi sumnja na infekciju i potvrdi se dijagnoza, prestati sa upotrebom ustekinumaba i primijeniti odgovarajuću terapiju (vidjeti odjeljak 4.8).

Kardiovaskularni događaji

Kardiovaskularni događaji uključujući infarkt miokarda i cerebrovaskularni udar bili su primijećeni kod pacijenata sa psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškoj opservacijskoj studiji.

Tokom liječenja treba redovno procijenjivati faktore rizika za kardiovaskularne bolesti.

Vakcinacija

Preporučuje se da žive virusne ili žive bakterijske vakcine (kao što je Bacillus Calmette - Guérin (BCG)) ne treba primijenjivati u isto vrijeme kada i terapiju lijekom ustekinumab. Nisu sprovedena posebna klinička ispitivanja kod pacijenata koji su nedavno primili žive virusne ili žive bakterijske vakcine. Podaci o sekundarnom prenosu infekcije živim vakcinama kod pacijenata koji su na terapiji ustekinumab nisu dostupni. Prije imunizacije živom virusnom ili bakterijskom vakcinom, potrebno je obustaviti terapiju lijekom ustekinumab najmanje 15 nedelja nakon posljednje doze, a terapija se može nastaviti najmanje 2 nedelje

nakon vakcinacije. Potrebno je konsultovati Sažetke karakteristika lijeka za određene vakcine, za dodatne informacije i instrukcije pri istovremenoj primjeni imunosupresiva nakon vakcinacije.

Primjena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod odojčadi koja je *in utero* bila izložena ustekinumabu ne preporučuje se dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok se ne dostignu nivoi ustekinumaba u serumu odojčadi koji su nemjerljivi (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.6). Ako postoji jasna klinička korist za odojče, primjena žive vakcine može se razmotriti ranije, ako su nivoi ustekinumaba kod odojčeta u serumu nemjerljive.

Pacijenti koji su na terapiji lijekom ustekinumab mogu da prime inaktivisane ili nežive vakcine.

Dug period uzimanja lijeka ustekinumab ne suprimira humoralni imunski odgovor na polisaharide pneumokoka ili na tetanusne vakcine (vidjeti odjeljak 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijazom, bezbjednost i efikasnost lijeka ustekinumab u kombinaciji sa imunosupresivnim lijekovima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nisu ispitivani. U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijatičnim artritismom, zajednička upotreba ustekinumaba sa MTX-om nije pokazala uticaj na bezbjednost ili efikasnost lijeka ustekinumab. U ispitivanjima Kronove bolesti I ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istovremena primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utiče na bezbjednost ili efikasnost lijeka ustekinumab.

Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni drugih imunosupresiva i lijeka ustekinumab ili pri prelazu sa drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti odjeljak 4.5).

Imunoterapija

Uticaj lijeka ustekinumab kod pacijenata koji su na imunoterapiji alergije nije procjenjivan.

Nije poznato da li lijek ustekinumab može uticati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože

Kod pacijenata sa psorijazom, ekfolijativni dermatitis je bio prijavljen nakon terapije ustekinumabom (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijenti sa psorijazom tipa plaka mogu razviti eritrodermijsku psorijazu, sa simptomima koji se možda ne mogu klinički razlikovati od ekfolijativnog dermatitisa, kao dijela prirodnog procesa njihove bolesti. Kao deo praćenja psorijaze pacijenata, zdravstvene radnike treba upozoriti na simptome eritrodermijske psorijaze ili ekfolijativnog dermatitisa. Ako se ovi simptomi jave, treba uspostaviti odgovarajuću terapiju. Lijek ustekinumab treba obustaviti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana sa lupusom

Zabilježeni su slučajevi stanja povezanih sa lupusom kod pacijenata liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritematozni lupus i sindrom sličan lupusu. Ako se pojave lezije, posebno na područjima kože koja su izložena suncu ili ako je praćeno artralgijom, pacijent treba odmah da potraži pomoć ljekara. Ako je potvrđena dijagnoza stanja povezanog sa lupusom, ustekinumab treba prekinuti i započeti odgovarajući tretman.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nema razlika u efikasnosti i bezbjednosti primjene lijeka ustekinumab kod pacijenata starosti od 65 godina i starijih u odnosu na mlađe pacijente, ipak broj pacijenata od 65 godina i starijih nije bio dovoljan da bi se zaključilo da li oni različito reaguju u odnosu na mlađe pacijente. S obzirom na to da je pojava infekcija češća u populaciji starijih pacijenata, potreban je oprez pri liječenju starijih.

Polisorbati

Uzpruvo 45 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 u jednom napunjenom špricu, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Uzpruvo 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu

Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 u jednom napunjenom špricu, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Žive vakcine ne treba primijenjivati istovremeno sa lijekom ustekinumab (vidjeti odjeljak 4.4).

Primjena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod odojčadi koja je *in utero* bila izložena ustekinumabu ne preporučuje se dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok se ne dostignu nivoi ustekinumaba u serumu odojčadi koji su nemjerljivi (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.6). Ako postoji jasna klinička korist za odojče, primjena žive vakcine može se razmotriti ranije, ako su nivoi ustekinumaba kod odojčeta u serumu nemjerljive.

U populacionim farmakokinetičkim analizama faze III kliničkih ispitivanja, ispitan je efekat najčešće primjenjivanih lijekova kod pacijenata sa psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija o interakcijama sa ovim istovremeno primjenjenim lijekovima. Osnov za ovu analizu je bio da najmanje 100 pacijenata (> 5% ispitivane populacije) bude istovremeno liječeno pomenutim lijekovima najmanje 90% vremena trajanja ispitivanja. Farmakokinetika ustekinumaba se nije izmjenila pri zajedničkoj upotrebi ustekinumaba i MTX, NSAIDs, 6- merkaptopurina, azatioprin i oralnih korikosteroida kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, ili pri prethodnom izlaganju anti-TNF α agensima, kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom ili Kronovom bolešću ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNF α lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika sa ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* studija i ispitivanja faze 1 kod ispitanika sa aktivnom Crohnovom bolesti ne upućuju na potrebu prilagođavanja doze kod pacijenata koji istovremeno primaju supstrate za enzime CYP450 (vidjeti odjeljak 5.2).

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijazom, bezbjednost i efikasnost primjene ustekinumaba u kombinaciji sa imunosupresivnim lijekovima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nisu ispitivani. U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijatičnim artritisom, zajednička upotreba ustekinumaba sa MTX-om nije pokazala uticaj na bezbjednost ili efikasnost ustekinumaba. U ispitivanjima Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istovremena primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utiče na bezbjednost ili efikasnost ustekinumaba (vidjeti odjeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene koje su u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije i najmanje još 15 nedelja po prestanku terapije.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća sa poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tokom prvog trimestra, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, rađanje ili postnatalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera predostrožnosti, savjetuje se izbjegavanje primjene lijeka ustekinumab tokom perioda trudnoće.

Ustekinumab prolazi placentu i otkriven je u serumu odojčadi čije su majke liječene ustekinumabom tokom trudnoće. Klinički efekat toga nije poznat, ali se rizik od infekcije kod odojčadi izložene *in utero* ustekinumabu može povećati nakon rođenja.

Primjena živih vakcina (kao što je BCG vakcina) kod odojčadi koja je *in utero* bila izložena ustekinumabu ne preporučuje se dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok se ne dostignu nivoi ustekinumaba u serumu odojčadi koji su nemjerljivi (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.6). Ako postoji jasna klinička korist za odojče, primjena žive vakcine može se razmotriti ranije, ako su nivoi ustekinumaba kod odojčeta u serumu nemjerljive.

Dojenje

Nije poznato da li se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko. U ispitivanjima sprovedenim na životinjama utvrđeno je da se mala količina ustekinumaba izlučuje u mlijeko. Nije poznato da li se ustekinumab sistemski resorbuje nakon ingestije. Zbog mogućih neželjenih dejstava ustekinumaba koja se mogu javiti kod odojčeta, odluka o prestanku dojenja tokom liječenja i nakon 15 nedelja od prestanka terapije ovim lijekom, odnosno prestanka primjene lijeka ustekinumab tokom dojenja, se mora donijeti nakon procjene koristi dojenja za novorođenče i koristi od terapije lijekom ustekinumab za ženu koja doji.

Plodnost

Efekat ustekinumaba na fertilitet kod ljudi nije ispitivan (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek ustekinumab ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije (>5%) u kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod odraslih pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom koji su primali ustekinumab su bile nazofaringitis i glavobolja. Većina njih je smatrana za blago neželjeno dejstvo i nisu nužno vodile ka prekidanju terapije u kliničkom ispitivanju. Najozbiljnija neželjena reakcija, prijavljena sa ustekinumabom, je bila ozbiljna reakcija preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti odjeljak 4.4). Ukupni bezbjedonosni profil bio je sličan kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Dole navedene bezbjednosne informacije prikazuju izloženost ustekinumabu u 14 kliničkih ispitivanja Faze 2. i Faze 3. u kojima je učestvovalo 6710 pacijenta (4135 pacijenata sa psorijazom i/ili psorijatičnim artritismom, 1749 pacijenata sa Kronovom bolešću i 826 pacijenata sa ulceroznim kolitisom). Ovo uključuje izloženost ustekinumabu u kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tokom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tokom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika sa psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tokom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika sa psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tokom najmanje 5 godina.

Tabela 3 prikazuje pregled neželjenih reakcija dobijenih tokom kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata, kao i neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog perioda. Neželjene reakcije su klasifikovane prema klasi sistema organa (*System Organ Class*) i učestalosti, po principu: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su poredane u opadajućem smjeru u odnosu na ozbiljnost neželjene reakcije.

Tabela 3 Pregled neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Često	infekcija gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, sinuzitis
	Povremeno	celulitis, infekcija zuba, herpes zoster, infekcija donjeg dijela respiratornog trakta, virusna infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta, vulvovaginalna gljivična infekcija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	reakcije hipersenzitivnosti (uključujući osip, urtikariju)
	Rijetko	ozbiljne reakcije hipersenzitivnosti (uključujući anafilaksu i angioedem)
Psihijatrski poremećaji	Povremeno	depresija
Poremećaji nervnog sistema	Često	vertoglavica, glavobolja
	Povremeno	facijalna paraliza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremeća	Često	orofaringealni bol
	Povremeno	nazalna kongestija
	Rijetko	alergijski alveolitis, eozinofilna pneumonija
	Veoma rijetko	pneumonija*

Gastrointestinalni poremećaji	Često	dijareja, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	pruritus
	Povremeno	pustularna psorijaza, ekfolijacija kože, akne
	Rijetko	ekfolijativni dermatitis
	Veoma rijetko	Bulozni pemfigoid, kožni lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	bol u leđima, mialgija, artralgija
	Veoma rijetko	sindrom sličan lupusu
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	zamor, eritem na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije
	Povremeno	reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, hematoma, induraciju, otok i svrab), astenija

*Vidjeti Odjeljak 4.4 Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću I ulceroznim kolitisom, stepen infekcija ili ozbiljnih infekcija je bio sličan kod pacijenata koji su primali ustekinumab i kod pacijenata koji su primali placebo. U periodu placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom i pacijenata sa psorijatičnim artritismom i pacijenata sa Kronovom bolešću, stepen infekcija u grupi pacijenata liječenih ustekinumabom je bio 1,38 po pacijent-godina praćenja, u odnosu na 1,35 kod pacijenata koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije su se javljale u stopi od 0,03 po pacijent-godina praćenja pacijenata liječenih ustekinumabom (27 teških infekcija od 829 pacijent-godina praćenja) u odnosu na 0,03 kod pacijenata koji su primali placebo (11 teških infekcija od 385 pacijent-godina praćenja) (vidjeti odjeljak 4.4).

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom i Kronovom bolešću I ulceroznog kolitisa, izloženost ustekinumabu je bila 15 227 pacijent-godina kod 6710 pacijenta, medijana vremena praćenja je bila 1,2 godine; 1,7 godine u ispitivanjima sa psorijazom, 0,6 godina u ispitivanjima sa Kronovom bolešću i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Učestalost infekcija u grupi pacijenata liječenih ustekinumabom je bila 0,85 po pacijent-godina praćenja dok je učestalost ozbiljnih infekcija kod pacijenata koji su primali ustekinumab bila 0,02 po pacijent-godina praćenja (289 ozbiljnih infekcija tokom 15 227 pacijent-godina praćenja), a ozbiljne infekcije koje su prijavljivane uključivale su analni absces, celulitis, pneumoniju, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom, a koji su bili na terapiji izonijazidom, nije došlo do razvoja tuberkuloze.

Maligna oboljenja

U placebo-kontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću I ulceroznim kolitisom incidenca malignih oboljenja, isključujući nemelanomski karcinom kože, bila je 0,12 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su primali ustekinumab (1 pacijent na 829 pacijent-godina praćenja) u odnosu na 0,26 pacijenata koji su primali placebo (1 pacijent na 385 pacijent-godini praćenja). Incidenca nemelanomskog karcinoma kože kod pacijenata koji su primali ustekinumab je bila 0,48 na 100 pacijent-godini praćenja (4 pacijenta u 829 pacijent-godina praćenja) u poređenju sa 0,52 pacijenata koji su primali placebo (2 pacijenta u 385 pacijent-godina praćenja).

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Kronovom bolešću I ulceroznim kolitisom izloženost ustekinumabu je bila 15 2025 pacijent-godina praćenja kod 6710 pacijenta, medijana vremena praćenja je bila 1,2 godina; 1,7 godine ispitivanja sa psorijazom, 0,6 godina u ispitivanjima sa Kronovom bolešću i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligna oboljenja (isključujući nemelanomske karcinome kože) su prijavljena kod 76 pacijenata tokom 15 205 pacijent-godina praćenja (incidenca od 0,50 na 100 pacijent-godina praćenja za pacijente koji su liječeni ustekinumabom). Incidenca javljanja malignih oboljenja koja su prijavljena kod pacijenata koji su liječeni ustekinumabom je bila komparabilna sa očekivanom incidencom javljanja u opštoj populaciji (standardizovan stepen incidence=0,94 (95% interval pouzdanosti: 0,73, 1,18) prilagođen u odnosu na starost, pol i rasu). Najčešće su se javljala (izuzev nemelanomskih karcinoma kože) maligna oboljenja

prostate, melanom, kolorektalna maligna oboljenja i karcinomi dojki. Incidenca javljanja nemelanomskih karcinoma kože je bila 0,46 na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata koji su liječeni ustekinumabom (69 pacijenata tokom 15 165 pacijent-godina praćenja). Odnos javljanja karcinoma bazalnih ćelija kože i karcinoma skvamoznih ćelija kože (4:1) je bio komparabilan sa očekivanom učestalošću javljanja u opštoj populaciji (vidjeti odjeljak 4.4).

Reakcije hipersenzitivnosti

Tokom kontrolisanih perioda kliničkih ispitivanja ustekinumaba kod pacijenata sa psorijazom i psorijatičnim artritisom, osip i urtikarija su primjećeni kod < 1% pacijenata (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Neželjeni efekti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 godina i starijih sa psorijazom tipa plaka

Bezbjednost ustekinumaba je bila ispitivana u dva klinička ispitivanja faze 3 kod pedijatrijskih pacijenata sa umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 pacijenata starosne dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tokom 60 nedelja, dok je drugo ispitivanje sprovedeno kod 44 pacijenata starosne dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tokom 56 nedelja. Generalno, u ovom ispitivanju, prijavljeni neželjeni događaji bezbjednosti prikupljeni tokom razdoblja do godine dana su bili sličnim onima koji su zabilježeni u prethodnim ispitivanjima kod odraslih pacijenata sa psorijazom tipa plaka.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na [neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH](#). [Prijava se može dostaviti:](#)

- [putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu \(IS Farmakovigilansa\) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili](#)
- [putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: \[www.almbih.gov.ba\]\(http://www.almbih.gov.ba\). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte \(na e-mail adresu: \[ndl@almbih.gov.ba\]\(mailto:ndl@almbih.gov.ba\)\).](#)

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, pojedinačne doze do 6 mg/kg primijenjene intravenski bile su bez doznozavisne toksičnosti. U slučaju predoziranja, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta na pojavu znakova ili simptoma neželjenih reakcija kako bi se odmah primjenila odgovarajuća simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori interleukina

ATC šifra: L04AC05

Lijek ustekinumab je biosimilar.

Mehanizam dejstva

Ustekinumab je kompletno humano IgG1k monoklonsko antitijelo koje se specifično vezuje za zajedničku proteinsku subjedinicu p40 humanih citokina interleukina IL-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost humanih IL-12 i IL-23 sprečavajući da se p40 veže za IL-12Rβ1 receptorski protein koji je ispoljen na površini imunskih ćelija. Ustekinumab se ne može vezati za IL-12 i IL-23 koji su već vezani za IL-12Rβ1 površinske receptore. Usljed ovoga, ustekinumab ne učestvuje u komplement- ili antitijeloposredovanoj citotoksičnosti ćelija sa IL-12 i/ili IL-23 receptorima. IL-12 i IL-23 su heterodimerski citokini koji se izlučuju aktivacijom antigen prezentujućih ćelija, kao što su makrofagi i dendritske ćelije i oba citokina učestvuju u

imunim funkcijama: IL-12 stimuliše prirodne ćelije ubice (engl. *natural killer*, NK) i dovodi do diferencijacije CD4+ T ćelija u fenotip T helper 1 (Th1) ćelija, IL-23 indukuje put T helper 17. Ipak, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 je bila udružena sa imuno posredovanim bolestima, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Kronova bolest.

Vezivanjem za zajedničku p40 subjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može da ispoljava svoj klinički efekat na psorijazu, psorijatični artritis i Kronovu bolest preko prekida puta Th1 i Th17 citokina, koji predstavljaju srž patologije ove bolesti.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću, liječenje ustekinumabom dovelo je do smanjenja markera inflamacije uključujući C-Reaktivni Protein (CRP) i fekalni kalprotektin tokom faze uvođenja terapije, što se zatim održalo tokom faze održavanja terapije.

Imunizacija

Tokom dugotrajnog produženja studije Psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli pacijenti koji su liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan imunski odgovor (antitijela) i na pneumokokne polisaharide i na tetanusne vakcine u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata kod koje nije vršena sistemska terapija psorijaze. Sličan procenat pacijenata je razvio zaštitne koncentracije antipneumokoknih i antitetanusnih antitijela, a titar antitijela je bio sličan kod odraslih pacijenata liječenih ustekinumabom i kontrolne grupe pacijenata.

Klinička efikasnost

Psorijaza tipa plaka (odrasli)

Bezbednost i efikasnost primjene ustekinumaba ispitivana je u dva randomizovana dvostruko slijepa placebo kontrolisana klinička ispitivanja kod 1996 pacijenata sa umjerenom do teškom psorijazom tipa plaka i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemska terapiju. Takođe, sprovedeno je i jedno randomizovano, slijepo, aktivno-kontrolisano kliničko ispitivanje u kojem su upoređivani ustekinumab i etanercept kod pacijenata sa umjerenom do teškom psorijazom tipa plaka kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora na ciklosporin, MTX ili PUVA terapiju, koji nisu podnosili ove terapije ili je primjena ovih terapija bila kontraindikovana.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1 (PHOENIX 1) procenjeno je 766 pacijenata. Od ukupnog broja, njih 53% ili nisu postigli klinički odgovor na prethodnu sistemska terapiju, ili je nisu tolerisali, ili je ta sistemska terapija bila kontraindikovana. Grupa pacijenata kod kojih je primijenjen ustekinumab je randomizovana u dve podgrupe, jednoj je data doza od 45 mg, a drugoj 90 mg u nultoj i 4. nedelji, a dalje je primjenjivana ista doza svakih 12 nedelja. Pacijenti koji su randomizovani da primaju placebo u nultoj i 4. nedelji, su prebačeni (*ukršteni*) da primaju ustekinumab (45 ili 90 mg) u 12. i 16. nedelji, a nakon toga svakih 12 nedelja. Pacijenti koji su na početku randomizovani u grupu koja je primala ustekinumab, a koji su postigli odgovor od PASI 75 (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI), a to je poboljšanje od 75% u odnosu na polaznu tačku i u 28. i 40. nedelji liječenja, rerandomizovani su kako bi primali ustekinumab svakih 12 nedelja ili placebo (odnosno ukidanje terapije). Pacijenti koji su u 40. nedelji rerandomizovani da primaju placebo, ponovo su započeli primjenu ustekinumaba prema njihovom originalnom doznom režimu, u trenutku kada je došlo do najmanje 50% gubitka PASI poboljšanja dostignutog u 40. nedelji. Svi pacijenti su praćeni do 76. nedelje nakon prve primjene ispitivanog lijeka.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 2 (PHOENIX 2) procenjeno je 1230 pacijenata. Od ukupnog broja, njih 61% ili nisu postigli klinički odgovor na prethodnu sistemska terapiju, ili je nisu tolerisali, ili je ta sistemska terapija bila kontraindikovana. Grupa pacijenata kod kojih je primijenjen ustekinumab je randomizovana u dve podgrupe, jednoj je primjenjena doza od 45 mg, a drugoj 90 mg u nultoj i 4. nedelji, a dalje je primjenjivana ista doza svakih 16 nedelja. Pacijenti koji su randomizovani da primaju placebo terapiju u nultoj i 4. nedelji, su prebačeni (*ukršteni*) da primaju ustekinumab (45 ili 90 mg) u 12. i 16. nedelji. Svi pacijenti su praćeni do 52. nedelje nakon prve primjene ispitivanog lijeka.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 3 (ACCEPT) poređena je efikasnost ustekinumaba u odnosu na etanercept i evoluirana je bezbednost ustekinumaba i etanercepta kod 903 pacijenata sa umjerenom do teškom psorijazom tipa plaka kod kojih nije bilo adekvatnog odgovora na drugu sistemska terapiju, koji nisu podnosili drugu sistemska terapiju ili je primjena druge sistemske terapije bila kontraindikovana. Tokom aktivno-kontrolisanog dijela studije u trajanju od 12 nedelja, pacijenti su randomizovani tako da je jedna grupa primala etanercept (50 mg dva puta nedeljno), druga ustekinumab 45 mg u nultoj i 4 nedelji, a treća ustekinumab 90 mg nultoj i 4 nedelji.

U kliničkim ispitivanjima psorijaze 1 i 2, na početku ispitivanja karakteristike bolesti su bile konzistentne u svim grupama pacijenata sa srednjom vrjednošću PASI skora od 17 do 18, srednjom vrjednošću površine

tijela (engl. *Body Surface Area*, BSA) ≥ 20 i srednjom vrijednošću indeksa dermatološkog kvaliteta života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) u opsegu od 10 do 12. Približno 1/3 pacijenata iz studije (PHOENIX 1) i 1/4 pacijenata iz studije (PHOENIX 2) imala je psorijatični artritis (PsA). I u kliničkom ispitivanju psorijaze 3 su karakteristike bolesti bile slične.

Primarni parametar praćenja efikasnosti ovih kliničkih ispitivanja je bio procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor od početka ispitivanja do 12. nedelje (vidjeti tabele 3 i 4).

Tabela 3 Pregled kliničkog odgovora u kliničkom ispitivanju Psorijaza 1 (PHOENIX 1) i kliničkom ispitivanju Psorijaza 2 (PHOENIX 2)

	12. nedelja 2 doze (nedelja 0 i nedelja 4)			28. nedelja 3 doze (nedelja 0, nedelja 4 i nedelja 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Kliničko ispitivanje Psorijaza 1					
Broj pacijenata koji je randomizovan	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b jasnog ili minimalnog odgovora N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Broj pacijenata ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj pacijenata > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Kliničko ispitivanje Psorijaza 2					
Broj pacijenata koji je randomizovan	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b jasnog ili minimalnog odgovora N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Broj pacijenata ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj pacijenata > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a $p < 0,001$ za 45 mg ili 90 mg u poređenju sa placebom (PBO)

^b PGA = sveobuhvatna procjena ljekara (engl. Physician Global Assessment, PGA)

Tabela 4 Pregled kliničkog odgovora u kliničkom ispitivanju Psorijaza 3 u 12 nedelji ispitivanja (ACCEPT)

	Kliničko ispitivanja psorijaze 3		
	Etanercept t 24 doza (50 mg dva puta u toku jedne nedelje)	Ustekinumab 2 doze (Nedelja 0 i nedelja 4)	
		45 mg	90 mg

Broj pacijenata koji je randomizovan	347	209	347
PASI 50 odgovor N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odgovor N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odgovor N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA ^b jasnog ili minimalnog odgovora N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Broj pacijenata ≤100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj pacijenata > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u odnosu na etanercept

^b p = 0,012 za ustekinumab 45 mg u odnosu na etanercept

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1 održavanje PASI 75 je bilo značajno superiornije pri kontinuiranoj terapiji u odnosu na prekid terapije (p < 0,001). Slični rezultati su primjećeni primjenom bilo koje doze ustekinumaba. U prvoj godini (52 nedelja), 89% pacijenata koji su rerandomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor, u poređenju sa 63% pacijenata rerandomizovanih u grupu koja je primala placebo (prekid terapije) (p<0,001). U 18. mjesecu (76. nedelja), 84% pacijenata koji su rerandomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor, u poređenju sa 19% pacijenata rerandomizovanih u grupu koja je primala placebo (prekid terapije). U trećoj godini (148. nedelja), 82% pacijenata koji su rerandomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor. U petoj godini (244. nedelja), 80% pacijenata koji su rerandomizovani na terapiju održavanja imali su PASI 75 odgovor.

Kod 85% pacijenata rerandomizovanih u grupu koja je primala placebo, a koji su nakon gubitka ≥ 50% PASI poboljšanja ponovo započeli osnovno liječenje ustekinumabom, ponovo je postignut PASI 75 odgovor tokom 12 nedelja od ponovnog započinjanja terapije.

U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1, u 2. i 12. nedelji, ispoljilo se značajno poboljšanje od početka primjene ispitivanog lijeka prema DLQI u svakoj grupi pacijenata liječenih ustekinumabom u poređenju sa onima koji su primali placebo. Poboljšanje se održavalo i tokom 28. nedelje. Slično tome, značajno poboljšanje uočeno je i u kliničkom ispitivanju Psorijaza 2 u 4. i 12. nedelji, a koje se održalo i tokom 24. nedelje. U kliničkom ispitivanju Psorijaza 1, poboljšanje psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*), poboljšanje fizičke i mentalne komponente ukupnog skora SF-36, kao i poboljšanje na Vizuelnoj analognoj skali (Itch engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) bilo je značajno kod svake grupe pacijenata liječenih ustekinumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. U kliničkom ispitivanju Psorijaza 2, prema Skali bolničke anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), kao i Upitniku o radnoj sposobnosti (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) zabilježeno je značajno poboljšanje kod svih grupa pacijenata liječenih ustekinumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo.

Psorijatični artritis (PsA) (odrasli)

Pokazano je da ustekinumab poboljšava znake i simptome, fizičku funkcionalnost i kvalitet života koji je u vezi sa zdravljem, a smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova kod odraslih pacijenata sa aktivnim psorijatičnim artritisom.

Bezbednost i efikasnost ustekinumaba je procjenjivana kod 927 pacijenata u dva randomizovana dvostuko slijepa placebo kontrolisana klinička ispitivanja kod pacijenata sa aktivnim PsA (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih (ukočenih) zglobova) uprkos uzimanju nesteroidnih antinfamatornih lijekova (NSAIL) ili lijekova koji modifikuju bolest (DMARD). Pacijenti u ovim ispitivanjima su imali dijagnozu PsA najmanje 6 mjeseci. Uključeni su pacijenti svih subtipova PsA, uključujući poriarikularni artritis bez dokaza o postojanju reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalni interfalangealni artritis (12%) i artritis mutilans (0,5%). Preko 70% i 40% pacijenata u obe studije su imali entezitis (upala mjesta pripoja tetiva ili ligamenata za kost) i daktilitis na početku terapije, respektivno. Pacijenti su randomizovani da primaju terapiju lijekom ustekinumab 45 mg, 90 mg ili placebo supkutano u nedeljama 0 i 4 a nakon toga na svakih 12 nedelja (q12w). Aproximativno 50% pacijenata je nastavilo sa uzimanjem stabilnih doza MTX (≤ 25 mg/nedeljno).

U PsA kliničkom ispitivanju 1 (PSUMMIT I) i PsA kliničkom ispitivanju 2 (PSUMMIT II), 80%, odnosno

86% pacijenata, prethodno je liječeno sa DMARDs. U kliničkom ispitivanju 1 nije bilo dozvoljeno da prethodna terapija pacijenata bude sa anti-tumor nekrozis faktor agensima (TNF) α . U kliničkom ispitivanju 2, većina pacijenata (58%, n=180) je prethodno liječena jednim ili više anti- TNF α lijekova, od kojih je preko 70% prekinulo sa terapijom anti-TNF α zbog nedostatka efikasnosti ili intolerancije u bilo kom trenutku.

Znaci i simptomi

Terapija ustekinumabom je dovela do značajnog poboljšanja u merilima aktivnosti bolesti u odnosu na placebo u 24 nedelji. Primarni parametar efikasnosti je bio procenat pacijenata koji su dostigli ACR (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) odgovor 20 u 24 nedelji. Ključno rezultati efikasnosti su prikazani niže u Tabeli 5.

Tabela 5 Broj pacijenata koji su dostigli klinički odgovor u kliničkom ispitivanju 1 (PSUMMIT I) kliničkom ispitivanju 2 (PSUMMIT II) kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom u 24. nedelji

	Kliničko ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			Kliničko ispitivanje psorijatičnog artritisa 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Broj randomizovanih pacijenata	206	205	204	104	103	105
ACR 20 odgovor, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 odgovor, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 odgovor, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 odgovor, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 odgovor, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Kombinovani PASI 75 i ACR 20 odgovor, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
<i>Broj pacijenata sa ≤ 100 kg</i>	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<i>Broj pacijenata sa > 100 kg</i>	52	52	50	30	29	31
ACR 20 odgovor, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 odgovor, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA zahvaćene kože psorijazom na početku

ACR odgovori 20, 50, 70 su nastavili sa poboljšanjem ili su bili održani tokom 52 nedelje (PsA kliničko ispitivanje 1 i 2) i 100 nedelja (PsA kliničko ispitivanje 1). U PsA kliničkom ispitivanju 1, ACR 20 odgovori u 100. nedelji su bili dostignuti kod 57% sa 45 mg i kod 64% sa 90 mg. U PsA kliničkom ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. nedelji su bili dostignuti kod 47% sa 45 mg i kod 48% sa 90 mg.

Procenat pacijenata koji je dostigao kriterijum odgovora da modifikuje PsA (PsARC) je takođe bio značajno veći u grupi sa ustekinumabom u odnosu na placebo u 24 nedelji. PsARC odgovori su bili održani tokom 52. i 100. nedelje. Veći procenat pacijenata koji su liječeni ustekinumabom a koji su imali spondilitis sa perifernim artritismom dostigli su 50 i 70 procenata poboljšanja u BASDAI skor (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks*, BASDAI) u odnosu na placebo u 24. nedelji.

Odgovori posmatrani u grupi pacijenata koja je primala ustekinumab su bili slični odgovorima kod pacijenata koji su primali MTX zajedno ustekinumabom ili nisu primali MTX zajedno sa ustekinumabom i bili su održani tokom 52. i 100. nedelje. Pacijenti koji su prethodno liječeni anti-TNF α i primali su ustekinumab su dostigli bolje odgovore u 24. nedelji nego pacijenti koji su primali placebo (ACR 20 odgovor u 24. nedelji za 45 mg je bio 37%, a za 90 mg 34%, u odnosu 15% postignuto sa placebom; $p < 0,05$) i odgovori su bili održani tokom 52. nedelje.

Za pacijente sa entezitisom i/ili daktilitisom na početku, u kliničkom ispitivanju PsA 1 pokazano je značajno poboljšanje u skoru za entezitis i daktilitis, u grupi koja je dobijala ustekinumab u odnosu na grupu koja je dobijala placebo u 24 nedelji. U kliničkom ispitivanju PsA 2, značajno poboljšanje u skoru za entezitis kao i numeričko poboljšanje (nije statistički značajno) u daktilitis skoru je pokazano u grupi koja je primala 90 mg ustekinumaba u odnosu na placebo u 24 nedelji. Poboljšanje u entezitis skoru i daktilitis skoru je bilo održano tokom 52 i 100 nedelja.

Radiografski odgovor

Strukturno oštećenje na obe šake i oba stopala je bilo izraženo kao promjena u ukupnom *van der Heijde-Sharp* skoru (VdH-S skor), modifikovanom za PsA dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Sprovedena je unaprijed integrisana analiza sa kombinovanim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA ispitivanja, 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u odnosu na placebo, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost do 24. nedelje u ukupnom modifikovanom vdH-S skoru (srednja vrijednost \pm SD skor je bio $0,97 \pm 3,85$ u placebo grupi u odnosu na $0,40 \pm 2,11$ u grupi na 45 mg ($p < 0,05$) ustekinumaba, odnosno $0,39 \pm 2,40$ u grupi na 90 mg ($p < 0,01$) ustekinumaba. Ovaj efekat je vođen PsA kliničkim ispitivanjem 1. Smatra se da se efekat pokazao nezavisno od zajedničke upotrebe sa MTX, i bilo je održan tokom 52. Nedelje (integrisane analize) i 100. nedelje (PsA kliničko ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvalitet života

Pacijenti liječeni ustekinumabom su pokazali značajno poboljšanje fizičke funkcije na osnovu procjene upitnika indeksa invalidnosti (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*, HAQ-DI) u 24 nedelji. Proporcija pacijenata koji su dostigli klinički značajno $\geq 0,3$ poboljšanje u HAQ-DI skoru u odnosu na početnu vrijednost je takođe bio značajno bolji u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI skora od početne vrijednosti je bilo održano tokom 52. i 100. nedelje.

Postojalo je značajno poboljšanje u DLQI skoru u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na grupu koja je primala placebo u 24 nedelji, koje je održano tokom 52. i 100. nedelje. U PsA kliničkom ispitivanju 2, postoji značajno poboljšanje u skoru Funkcionalne procjene terapije hroničnih bolesti-umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*, FACIT-F, *scores*) u grupi koja je primala ustekinumab u odnosu na grupu koja je primala placebo u 24 nedelji. Procenat pacijenata koji su dostigli klinički značajno poboljšanje za umor (4 poena u FACIT-F) je takođe bio značajno bolji u grupi sa ustekinumabom u odnosu na placebo. Poboljšanje u FACIT skorovima je bilo održano tokom 52. nedelje.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lijekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za juvenilni idiopatski artritis (vidjeti odjeljak 4.2 Doziranje i način primjene kod pedijatrijskih pacijenata).

Psorijaza tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata

Ustekinumab je pokazao poboljšanje znakova i simptoma, i kvalitet života povezan sa zdravljem kod pedijatrijskih pacijenata sa psorijazom tipa plaka uzrasta od 6 godina i starijih.

Adolescenti (12 do 17 godina)

Efikasnost ustekinumaba je ispitivana kod 110 pedijatrijskih pacijenata sa umjerenom do teškom psorijazom tipa plaka uzrasta 12 do 17 godina u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju faze 3 (CADMUS). Pacijenti su bili randomizovani kako bi primili ili placebo (n = 37), ili preporučenu dozu ustekinumaba (vidjeti odjeljak 4.2; n = 36) ili polovinu preporučene doze ustekinumaba (n = 37) u obliku supkutane injekcije 0. i 4. nedelje, a zatim je sljedilo doziranje na svakih 12 nedelja (q12w). U 12. nedelji, pacijenti liječeni placebom su prebačeni na primanje ustekinumaba.

Pacijenti sa PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću od najmanje 10%, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, su bili prikladni za ispitivanje. Približno 60% pacijenata je bilo prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 11% pacijenata je bilo prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio procenat pacijenata koji su u 12. nedelji postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarni parametar praćenja efikasnosti je uključivao PASI 75, PASI 90, promjenu u odnosu na početnu vrijednost dječijeg dermatološkog indeksa kvaliteta života (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), promenu u odnosu na početnu vrijednost skale ukupnog rezultata PedsQL (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*, PedsQL) u 12. nedelji. U 12. nedelji ispitanici liječeni ustekinumabom pokazali su značajno veće poboljšanje psorijaze i kvaliteta života povezane sa zdravstvenim stanjem, u odnosu na placebo (Tabela 6).

Nakon prve primjene ispitivanog lijeka, svim pacijentima je praćena efikasnost terapije do 52. nedelje. Udeo pacijenata sa PGA skorom čist (0) ili minimalan (1) i procentom postignutog PASI 75 pokazao je odvajanje grupa liječenih ustekinumabom i placebom prilikom prve vizite nakon početka liječenja u 4. nedelji, postižući maksimum u 12. nedelji. Poboljšanja u PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su kroz 52 nedelje (Tabela 6).

Tabela 6: Sažetak primarnih i sekundarnih parametar praćenja efikasnosti u 12. i 52. Nedelji

Ispitivanje psorijaze tipa plaka kod pedijatrijskih pacijenata (CADMUS) (12-17 godina)			
	12. nedelja		52. nedelja
	Placebo	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
Broj randomizovanih pacijenata	37	36	35
PGA			
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA čist (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 odgovor	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 odgovor	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 odgovor	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 ili 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Promjena u odnosu na početnu vrijednost Srednja vrijednost (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI je dermatološki instrument za procjenu uticaja problema sa kožom na kvalitet života povezan sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 ukazuje da nema uticaja na kvalitet života djeteta.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL Zbir ukupne skale je opšta mjera kvaliteta života povezana sa zdravljem, razvijena za primjenu kod djece i adolescenata. Za placebo grupu u 12. nedelji, N = 36

^e p = 0,028.

Tokom dvanaestonedelnog placebo kontrolisanog perioda, efikasnost u obe grupe, sa preporučenom dozom i polovinom preporučene doze, je bila generalno komparabilna u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti (69,4% odnosno 67,6%) mada je postojao dokaz o odgovoru na dozu za viši stepen kriterijuma efikasnosti (npr. PGA čisti (0), PASI 90). Poslije 12 nedelja, efikasnost je uopšteno bila veća i bolje održana u grupi koja je primala preporučenu dozu u odnosu na grupu koja je primala polovinu preporučene doze u kojoj je češće zabilježen umjeren gubitak efikasnosti pri kraju svakog dvanaesto nedelnog intervala primjene. Bezbjedonosni profil preporučene doze i polovine preporučene doze su bili komparabilni.

Djeca (6 - 11 godina)

Efikasnost ustekinumaba ispitivala se kod 44 pedijatrijska pacijenta sa umjerenom do teškom plak psorijazom starosne dobi od 6 do 11 godina u sklopu otvorenog, neuporednog, multicentričnog ispitivanja faze 3 (CADMUS Jr.). Pacijenti su bili liječeni preporučenom dozom ustekinumaba (vidjeti odjeljak 4.2; n = 44), koja se primjenjivala supkutanom injekcijom u 0. i 4. nedelji, a zatim svakih 12 nedelja.

U ispitivanju su mogli da učestvuju pacijenti koji su imali PASI ≥ 12 i PGA ≥ 3 , kao i zahvaćenost od najmanje 10% tjelesne površine i koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju. Približno 43% pacijenata bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 5% pacijenata bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bila je udio pacijenata koji su do 12. nedelje postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90 i promjenu vrijednostidječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (CDLQI) od početka ispitivanja do 12. nedelje. U 12. nedelji ispitanici liječeni ustekinumabom postigli su klinički značajna poboljšanja psorijaze i kvalitet života povezan sa zdravljem (Tabela 7).

Kod svih je pacijenata praćena efikasnost liječenja tokom perioda do 52 nedelje nakon prve primjene ispitivanog lijeka. Udeo pacijenata kod kojih je u 12. nedelji zabilježen PGA skor čist (0) ili minimalan (1) iznosio je 77,3%. Efikasnost (koja se definisala kao PGA 0 ili 1) je opažena već u 4. nedelji, pri prvoj posjeti ljekaru nakon početka ispitivanja, a udeo ispitanika koji su postigli PGAskor 0 ili 1 povećavao se do 16 nedelje, da bi se zatim održao na relativno stabilnom nivou do 52. nedelje. Poboljšanja PGA, PASI i CDLQI rezultata održala su se do 52. nedelje (Tabela 7).

Tabela 7: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12 nedelji i 52. nedelji

Ispitivanje kod pedijatrijske psorijaze (CADMUS Jr.) (starost od 6 do 11 godina)		
	12. nedelja	52. nedelja
	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)
Uključeni pacijenti	44	41
PGA		
PGA čist (0) ili minimalan (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čist (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 odgovor	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 odgovor	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 odgovor	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali CDLQI > 1	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 ili 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za ocjenu uticaja problema sa kožom na kvalitet života povezan sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 znači da nema uticaja na kvalitet života djeteta.

Kronova bolest

Bezbjednost i efikasnost ustekinumaba je procjenjivana u tri randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana, multicentrična ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti (engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program se sastojao od dva ispitivanja intravenske primjene početne terapije (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 nedelja, nakon čega je uslijedilo randomizovano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 nedelje (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 nedelje terapije.

Ispitivanja početne terapije uključivala su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacijenata. Primarni parametar praćenja efikasnosti za oba ispitivanja početne terapije bila je procenat pacijenata sa kliničkim odgovorom (definisano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 poena) u 6. nedelji. Podaci o efikasnosti su prikupljeni i analizirani do 8. nedelje za oba ispitivanja. Istovremene doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% pacijenata nastavilo je sa primanjem barem jednog od tih lijekova. U oba ispitivanja, pacijenti su nasumično primali jednu intravensku dozu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj masi (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti odjeljak 4.2 sažetka za lijek ustekinumab 130 mg, koncentrat za rastvor za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. nedelji.

Kod pacijenata u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNF α terapija je bila neuspješna ili je pacijenti nisu podnosili. Otprilike 48% pacijenata imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNF α terapiju, a 52% je imalo neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNF α terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% pacijenata imao je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgubili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNF α terapiju.

Pacijenti u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, prethodno ili nisu primili anti-TNF- α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNF α terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2 ispitivanju, značajno veći procenat pacijenata bili su sa kliničkim odgovorom i remisijom u grupi liječenoj ustekinumabom u poređenju sa placebo (Tabela 8). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. nedelji kod pacijenata liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. nedelje. U ovim ispitivanjima početne terapije, efikasnost je bila veća i bolje se održala u grupi sa dozama određenim prema tjelesnoj masi u poređenju sa grupom sa dozom od 130 mg, pa se zato doziranje određeno prema tjelesnoj masi preporučuje za intravensku početnu dozu.

Tabela 8: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Preporučena doza ustekinumaba N = 249	Placebo N = 209	Preporučena doza ustekinumaba N = 209
Klinička remisija, 8. nedelja	18 (7.3%)	52 (20.9%) ^a	41 (19.6%)	84 (40.2%) ^a
Klinički odgovor (100 poena), 6. nedelja	53 (21.5%)	84 (33.7%) ^b	60 (28.7%)	116 (55.5%) ^a
Klinički odgovor (100 poena), 8. nedelja	50 (20.2%)	94 (37.8%) ^a	67 (32.1%)	121 (57.9%) ^a
Odgovor od 70 poena, 3. nedelja	67 (27.1%)	101 (40.6%) ^b	66 (31.6%)	106 (50.7%) ^a
Odgovor od 70 poena, 6. nedelja	75 (30.4%)	109 (43.8%) ^b	81 (38.8%)	135 (64.6%) ^a

Klinička remisija je definisana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definisan kao smanjenje CDAI skora za najmanje 100 poena ili biti u kliničkoj remisiji

Odgovor od 70 bodova definisan je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 poena

* Neuspješno liječenje anti-TNF α terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), procjenjivano je kod 388 pacijenata koji su postigli klinički odgovor od 100 poena u 8. nedelji početne terapije sa ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Pacijenti su bili randomizovani u grupe koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja, 90 mg ustekinumaba svakih 12 nedelja ili placebo tokom 44 nedelje (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti odjeljak 4.2).

Značajno veći procenat pacijenata održao je kliničku remisiju i odgovor u grupama liječenim ustekinumabom u poređenju sa placebo grupom u 44. nedelji (vidjeti tabelu 9).

Tabela 9: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. nedelje; 52 nedelje od započinjanja početne doze)

	Placebo* N = 131†	90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja N = 128†	90 mg ustekinumaba svakih 12 nedelja N = 129†
Klinička remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinički odgovor	44%	59% ^b	58% ^b
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47% ^a	43% ^c
Klinička remisija kod pacijenata:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
Koji su uključeni iz ispitivanja CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNF α terapiju	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
Koji su uključeni iz ispitivanja CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definisana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definisan kao smanjenje CDAI skora za najmanje 100 poena ili biti u kliničkoj remisiji

* Placebo grupa se sastojala od pacijenata koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizovani u grupu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

† Pacijenti koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 poena na početku terapije održavanja

‡ Pacijenti kod kojih je konvencionalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNF α terapija

§ Pacijenti koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNF α terapiju

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalno značajno (p < 0,05)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 pacijenata nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 nedelja i bilo je dozvoljeno prilagođavanje doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 nedelja. Gubitak odgovora bio je definisan kao CDAI skor \geq 220 poena i povećanje \geq 100 poena u odnosu na CDAI skor na početku. Kod tih pacijenata, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% pacijenata 16 nedelja nakon prilagođavanja doze.

Pacijenti koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. nedelji ispitivanja početne terapije UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacijenta) ušli su u nerandomizovanini dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili 90 mg ustekinumaba supkutanim injekcijom. Osam nedelja kasnije, 50,5% pacijenata postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati dozu održavanja svakih 8 nedelja; među tim pacijentima sa kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. nedelji, u procentima koji su slični pacijentima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 pacijenta koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizovani u placebo grupu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 nedelja. Većina pacijenata koji su izgubili odgovor i koji su ponovo nastavili sa ustekinumabom, primili su to tokom 24 nedelje od uvođenja infuzije. Od tih 51 pacijenta, 70,6% je postiglo klinički odgovor i 39,2% je postiglo kliničku remisiju 16 nedelja nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, pacijentima koji su bili u studiji tokom 44 nedelje, bilo je omogućeno da nastave sa terapijom tokom produženja studije. Među 567 pacijenata koji su bili uključeni u produžetak studije, klinička remisija i odgovor su se održavali kroz 252 nedelje u obe grupe pacijenata i to u grupi kod koje je prethodna TNF terapija bila bezuspješna i u grupi pacijenata koji nisu odreagovali na konvencionalnu terapiju.

U ovom produžetku studije nisu identifikovani novi bezbjedonosni rizici i nakon 5 godina liječenja kod pacijenata sa Kronovom bolešću.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluznice bio je ocjenjivan kod 252 pacijenta u podispitivanju sa početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uslove. Primarni parametar praćenja ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Kronovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisustvo/veličinu ulkusa, procenat površine sluznice prekriven ulkusima, procenat površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisustvo/tip suženja/striktura. U 8. nedelji, nakon jedne intravenske početne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u grupi sa ustekinumabom (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo grupi (n = 97, srednja vrijednost promjena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor kod pacijenata sa fistulama

U podgrupi pacijenata koji su na osnovnoj posjeti u studiji imali fistule koje se dreniraju (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) pacijenata liječenih ustekinumabom tokom 44 nedelje postiglo je klinički odgovor koji se ogleda u smanjenju broja fistula koje se dreniraju (definisano kao smanjenje broja fistula koje se dreniraju za $\geq 50\%$ u odnosu na početno stanje na početku indukcione studije) u poređenju sa 5/11 (45,5%) izloženih placebo.

Kvalitet života povezan sa zdravljem

Kvalitet života povezan sa zdravljem bio je ocjenjivan pomoću upitnika za procjenu kvaliteta života pacijenata sa infalmatornim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. nedelji, pacijenti koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veće i klinički značajno poboljšanje ukupnog IBDQ skora i SF-36 ukupnog skora mentalne komponente i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 ukupnog skora fizičke komponente u UNITI-2, u poređenju sa placebo. Ova poboljšanja bila su uopšteno bolje održana kod pacijenata liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. nedelje, u poređenju sa placebo. Poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem se održavao tokom produžetka studije tokom 252 nedelje.

Imunogenost

Antitijela na ustekinumab se mogu javiti tokom terapije ustekinumabom i većina njih je neutrališuća. Stvaranje anti-ustekinumab antitijela je udruženo sa povećanim klirensom i smanjenom efikasnošću ustekinumaba, sa izuzetkom kod pacijenata sa Kronovom bolešću gde nije primijećena smanjena efikasnost. Ne postoji očigledna povezanost između postojanja anti-ustekinumab antitijela i pojave reakcije na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lijekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za Kronovu bolest (vidjeti odjeljak 4.2 Doziranje i način primjene kod pedijatrijskih pacijenata).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Medijana vremena dostizanja maksimalne koncentracije u serumu (t_{max}) je 8,5 dana nakon jednokratne supkutane primjene 90 mg ustekinumaba kod zdravih ispitanika. Medijana vrijednosti t_{max} nakon jedne supkutane primjene ustekinumaba, 45 mg ili 90 mg kod pacijenata sa psorijazom komparabilna je sa vrjednošću izmjerenoj pri primjeni lijeka kod zdravih ispitanika.

Apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon supkutane primjene jednokratne doze ustekinumaba procjenjena je na 57,2% kod pacijenata sa psorijazom.

Distribucija

Medijana vrijednost volumena distribucije tokom terminalne faze (V_z), a nakon jednokratne intravenske primjene lijeka kod pacijenata sa psorijazom, u opsegu je od 57 do 83 mL/kg.

Biotransformacija

Tačan metabolički put ustekinumaba nije poznat.

Eliminacija

Medijana vrijednost sistemskog klirensa (CL) nakon jednokratne intraveske primjene lijeka kod pacijenata sa psorijazom kretala se u opsegu od 1,99 do 2,34 mL/dan/kg. Medijana vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) ustekinumaba iznosila je približno 3 nedelje kod pacijenata sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, ili Kronovom bolešću u opsegu od 15 do 32 dana tokom svih kliničkih ispitivanja terapije psorijaze i psorijatičnog artritisa. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi vrijednost prividnog klirensa (CL/F) je 0,465 L/dan, a vrijednost prividnog volumena distribucije (V/F) 15,7 L kod pacijenata sa psorijazom.

Vrijednost CL/F ustekinumaba nije uslovljena polom. Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je trend većeg klirensa ustekinumaba kod pacijenata koji su bili pozitivni na antitijela prema ustekinumabu.

Linearnost doze

Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i PIK) povećala se približno proporcionalno dozi nakon jednokratne intravenske primjene u opsegu od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg, odnosno nakon jednokratne supkutane primjene u opsegu od 24 mg do 240 mg kod pacijenata sa psorijazom.

Pojedinačna doza naspram višestrukih doza

Profil koncentracija-vrijeme ustekinumaba u serumu je bio očekivan nakon supkutano primjenjene pojedinačne doze ili multiplih doza. Kod pacijenata sa psorijazom, stanje ravnoteže koncentracije ustekinumaba u serumu postignuto je do 28. nedelje nakon inicijalne primjene supkutane doze u nultoj i 4. nedelji, praćene ponovnim dozama svakih 12 nedelja. Srednja vrijednost stanja ravnoteže prema koncentraciji su u opsegu od 0,21 mikrograma/mL do 0,26 mikrograma/mL (45 mg) i od 0,47 mikrograma/mL do 0,49 mikrograma/mL (90 mg) kod pacijenata sa psorijazom. Nije zabilježena jasna akumulacija koncentracije ustekinumaba u serumu tokom vremena kada je primjenjivan supkutano svakih 12 nedelja.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. nedelji, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primjenjena svakih 8 ili 12 nedelja. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. Medijana najmanjih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 mikrograma/mL do 2,24 mikrograma/mL i od 0,61 mikrograma/mL do 0,76 mikrograma/mL za 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja odnosno svakih 12 nedelja. Najmanje vrijednosti ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koji su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja bile su povezane s većim stopama kliničke remisije u poređenju sa najmanjim vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 nedelja.

Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. Medijana najmanjih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 mikrograma/mL do 2,24 mikrograma/mL i od 0,61 mikrograma/mL do 0,76 mikrograma/mL za 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja odnosno svakih 12 nedelja. Najmanje vrijednosti ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koji su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 nedelja bile su povezane s većim stopama kliničke remisije u poređenju sa najmanjim vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 nedelja.

Utjecaj tjelesne mase na farmakokinetiku

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi koristeći podatke od pacijenata sa psorijazom, uočeno je da je tjelesna masa najznačajniji faktor koji utiče na klirens ustekinumaba. Medijana vrijednosti CL/F kod pacijenata > 100 kg je približno veća za 55% u poređenju sa pacijentima ≤ 100 kg. Medijana vrijednosti V/F kod pacijenata > 100 kg je približno veća za 37% u poređenju sa pacijentima ≤ 100 kg. Medijana vrijednosti koncentracije ustekinumaba u serumu kod pacijenata sa većom tjelesnom masom (> 100 kg) u grupi kojoj je primjenjena doza od 90 mg se mogla porediti sa pacijentima manje tjelesne mase (≤ 100 kg) u grupi kojoj je primjenjena jačina od 45 mg. Slični rezultati su dobijeni konfirmatornom populacionom farmakokinetičkom analizom za koju su korišćeni podaci pacijenata sa psorijatičnim artritismom.

Prilagođavanje učestalosti primjene lijeka

Prema opaženim podacima i populacijskim farmakokinetičkim analizama, među pacijentima sa Kronovom bolesti, randomizovani ispitanici koji su izgubili odgovor na liječenje imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu tokom vremena u poređenju sa ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Kronove je bolesti prilagođavanje doziranja sa 90 mg svakih 12 nedelja na 90 mg svakih 8 nedelja bila povezana sa povišenjem najnižih serumskih koncentracija ustekinumaba i propratnim povećanjem efikasnosti.

Posebne grupe pacijenata

Ne postoje farmakokinetički podaci kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega i jetre. Uticaj ovog lijeka nije ispitivan kod starijih pacijenata.

Farmakokinetika ustekinumaba generalno je uporediva između azijskih i ne-azijskih pacijenata koji boluju od psorijaze.

Kod pacijenata sa Kronovom bolešću, na varijabilnost klirensa ustekinumaba uticala je tjelesna masa, vrijednost albumina u serumu, CRP, status neuspjeha liječenja TNF antagonistima, pol, rasa (azijati naspram ne-azijati), i status antitijela na ustekinumab, dok je tjelesna masa bila glavna kovarijanta koja je imala uticaja na volumen distribucije. Istovremena primjena imunomodulatora nije imala značajan uticaj na dispoziciju ustekinumaba. Uticaj ovih statistički značajnih kovarijanti na određene FK parametre bio je unutar $\pm 20\%$ kada je ocjenjen u reprezentativnom rasponu vrijednosti kovarijanti ili kategorija sa podacima koji su unutar cjelokupne varijabilnosti uočene u FK ustekinumaba.

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, nisu uočeni efekti duvana i alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Koncentracije ustekinumaba u serumu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 17 godina sa psorijazom, liječenih preporučenom dozom koja se zasniva na tjelesnoj masi, generalno su bile uporedive sa onima u odrasloj populaciji pacijenata sa psorijazom liječenih dozom za odrasle, dok su koncentracije ustekinumaba u serumu kod pedijatrijskih pacijenata 12-17 godina (CADMUS) sa psorijazom liječenih sa pola preporučene doze koja se zasniva na tjelesnoj masi bile uopšteno manje nego kod odraslih pacijenata.

Regulacija enzima CYP450

Efekti IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450 procenjavani su *in vitro* u studiji na humanim hepatocitima, u kojoj je pokazano da IL-12 i/ili IL-23, u koncentracijama od 10 nanograma/mL, nisu mijenjali aktivnost humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti odjeljak 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio efekat ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja kod bolesnika sa aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno sa ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju kod bolesnika sa Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude (npr. toksičnost na organe) na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući i procjenu bezbjednosne farmakologije. U ispitivanjima razvojne i reproduktivne toksičnosti na makaki majmunima, nisu zabilježena neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka, kao ni defekti na rođenju ni razvojna toksičnost. Nisu zabilježena neželjena dejstva na fertilitet kod ženki, koristeći analogna antitijela za IL-12/23 kod miševa.

Vrijednosti doza u ispitivanjima na životinjama su bile prosječno 45 puta veće od najveće ekvivalentne doze koja je namijenjena za liječenje pacijenata sa psorijazom, i dovele su do pojave maksimalnih koncentracija u serumu kod majmuna koje su bile do 100 puta veće nego one zabilježene kod ljudi.

Ispitivanja karcinogenosti ustekinumaba nisu sprovedena, usljed nedostatka odgovarajućeg modela za antitijela bez ukrštene reaktivnosti za IL-12/23 p40 glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-histidin;
L-histidin-monohidrochlorid monohidrat;
Polisorbat 80;
Saharoza;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Budući da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Pojedinačni napunjeni špricovi mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C maksimalno jednokratno do 30 dana u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Kada je napunjeni špric prvi put izvađen iz frižidera, označite datum odbacivanja na predviđenom mjestu na spoljašnjoj kutiji. Datum odbacivanja ne smije premašiti izvorni datum isteka roka odštampan na kutiji. Jednom kada je špric izvađen i čuvan na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u frižider. Bacite špric ako ga ne upotrijebite u roku od 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili nakon isteka roka upotrebe, koji god datum nastupi ranije.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjeni špric čuvati u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svjetlosti.

Ako je potrebno, pojedinačni napunjeni špricovi mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (vidjeti odjeljak 6.3).

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Uzpruvo, 45 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu

Unutrašnje pakovanje je stakleni špric od 1 mL za jednokratnu upotrebu, u kome se nalazi 0,5 mL rastvora za injekciju, sa pričvršćenom iglom i krutim zaštitnikom za iglu od gume (4800GS) i polipropilenskim zatvaračem i čep klipa od bromobutila sa fluoropolimernom zaštitom (zatvarač).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni špric, upakovan u blister i Uputstvo za pacijenta.

Uzpruvo, 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu

Unutrašnje pakovanje je stakleni špric od 1 mL za jednokratnu upotrebu, u kome se nalazi 1 mL rastvora za injekciju, sa pričvršćenom iglom i krutim zaštitnikom za iglu od gume (4800GS) i polipropilenskim zatvaračem i čep klipa od bromobutila sa fluoropolimernom zaštitom (zatvarač).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni špric, upakovan u blister i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Rastvor u napunjenom špricu lijeka Uzpruvo ne treba mućkati. Potrebno je rastvor vizuelno pregledati kako bi se uočile čestice ili promjena boje, pre supkutane primjene lijeka. Rastvor je bistar, bezbojan, do svijetložute boje i praktično je bez vidljivih čestica. Lijek ne treba upotrijebiti koliko je rastvor promijenio boju ili je zamućen, ukoliko je zamrznut ili ukoliko su prisutne vidljive čestice. Prije primjene, potrebno je da lijek Uzpruvo dostigne sobnu temperaturu (oko pola sata). Detaljna uputstva o upotrebi su data u Uputstvu za pacijenta.

Lijek koji se zadržao u špricu ne treba ponovo koristiti. Lijek Uzpruvo se isporučuje kao sterilni, jednodozni napunjeni špric. Špric, igla i bočica se nikada ne smiju ponovo koristiti.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2 - 18,
61118 Bad Vilbel,

Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Alvotek Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o., Banja Luka
Novakovići b.b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Uzpruvo, 45 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu: 04-07.3-1-1500/24 od 29.03.2024.

Uzpruvo, 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom špricu: 04-07.3-1-1501/24 od 29.03.2024.

9. Datum revizije sažetka karakteristika lijeka : 25.11.2025.