

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STELARA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Stelara jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

Dawkowanie

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała >100 kg

Dla pacjentów z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa (patrz punkt 5.1, Tabela 2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Stelara w tych populacjach pacjentów. Dlatego w tym przypadku brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Stelara stosuje się w postaci podskórnych wstrzyknień. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknień fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą dokonywać samodzielnych wstrzykiwań produktu Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wstrzyknięcia całkowitej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania leku i szczególnymi środkami ostrożności podczas stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Stelara, zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym (patrz punkt 4.8).

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

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

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

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt Stelara w trakcie badań klinicznych, pojawiły się raki złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie

przyjmowania produktu Stelara. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu Stelara u tych pacjentów.

Reakcje nadwrażliwości

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

Szczepienia

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

Pacjenci leczeni produktem Stelara mogą przyjmować równocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające drobnoustroje zabite.

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu Stelara oraz innych leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie została zbadana. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu równoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu Stelara oraz w przypadku przechodzenia ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Produkt Stelara nie był badany u pacjentów, którzy przechodzili immunoterapię alergii. Nie wiadomo, czy produkt Stelara wpływa na immunoterapię alergii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, którzy otrzymywali produkt Stelara, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek równocześnie z produktem Stelara (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących interakcji. W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej badań klinicznych III fazy, oceniano wpływ produktów leczniczych, najczęściej równolegle stosowanych, przez pacjentów chorujących na łuszczycę (w tym preparatów, takich jak: paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, metformina, atorwastatyna, lewotyroksyna) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z równocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (>5% badanej populacji) przyjmowało równocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania.

Wyniki badania *in vitro* nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Stelara w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ustekinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Stelara w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ustekinumab przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie przenikanie ustekinumabu do mleka matki. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu lub odstawienia produktu Stelara musi zostać podjęta po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu Stelara dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab podczas 3 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 2266 pacjentów, w tym 1970 przyjmujących lek przez okres co najmniej 6 miesięcy, 1285 przez co najmniej 1 rok oraz 373 przez co najmniej 18 miesięcy.

Odnotowano następujące ciężkie działania niepożądane:

- Ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4)
- Nowotwory złośliwe (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>10%) ustekinumabu, zarówno w kontrolowanej, jak i niekontrolowanej części badań klinicznych nad łuszczycą, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Większość z nich miała charakter łagodny i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego.

Tabela 1 przedstawia zestawienie działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością..

Tabela 1 Podsumowanie działań niepożądanych stwierdzonych w trakcie badań klinicznych nad łuszczycą i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej Często: zapalenie tkanki łącznej, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych Niezbędnie często: półpasiec
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Rzadko: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból gardła i krtani, przekrwienie jamy nosowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia Niezbędnie często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienie, zasinienie oraz podrażnienie)

Zakażenia

W badaniach kontrolowanych pacjentów z łuszczycą wskaźniki infekcji lub ciężkich infekcji były podobne wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem ustekinumabu i pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów z łuszczycą w okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, wskaźnik infekcji wynosił 1,39 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,21 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia dotyczyły 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (5 przypadków ciężkich infekcji w grupie 407 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,02 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (3 przypadki ciężkich infekcji w grupie 177 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań klinicznych nad łuszczycą wskaźnik infekcji wynosił 1,24 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (24 przypadki ciężkich infekcji w grupie 2251 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie

infekcje, obejmowały przypadki zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia kości i szpiku, infekcji wirusowych, zapalenia żołądka i jelit, zapalenia płuc oraz infekcji dróg moczowych.

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy, co odpowiada 6791 pacjento-lat narażenia na lek (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna do opisanej powyżej.

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

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych okresach trzech badań klinicznych z kontrolą placebo nad łuszczycą, częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,25 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 406 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,57 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 177 pacjento-lat obserwacji).

Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,74 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji, w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (3 przypadki w grupie 406 pacjento-lat obserwacji), w porównaniu z 1,13 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 176 pacjento-lat obserwacji).

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), zgłoszono nowotwory złośliwe z wyłączeniem raków skóry niebędących czerniakiem u 42 pacjentów z 6779 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,62 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ten wskaźnik występowania nowotworów złośliwych odnotowany u pacjentów przyjmujących ustekinumab był porównywalny ze wskaźnikiem spodziewanym w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 1,1 [95% przedział ufności: 0,76; 1,43]).

Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem były raki gruczołu krokowego, okrężnicy, odbytnicy i piersi oraz czerniak *in situ*. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,61 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (41 pacjentów w grupie 6770 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych ustekinumabu u <2% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Około 5% pacjentów leczonych ustekinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko ustekinumabowi, których miano na ogół było niskie. Nie stwierdzono widocznej korelacji pomiędzy wytworzeniem przeciwciał, a pojawieniem się odczynu w miejscu wstrzyknięcia leku. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów wykazujących dodatnie wyniki testów w kierunku przeciwciał przeciwko ustekinumabowi, jednakże, obecność przeciwciał nie wyklucza uzyskania pozytywnej odpowiedzi klinicznej na leczenie.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 4,5 mg/kg podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerycznych wydzielanych przez aktywowane komórki prezentujące antygen takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (*natural killer*) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4⁺ T. Natomiast nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczyca. Ustekinumab zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że ustekinumab odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy.

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, przeprowadzonych z udziałem 1996 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia systemowego.

Dodatkowo randomizowane badanie z maskowaniem danych dla oceniającego i aktywną kontrolą porównało ustekinumab i etanercept u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, metotreksatu lub metody PUVA.

Badanie 1 nad łuszczycą (PHOENIX 1) przeprowadzono z udziałem 766 pacjentów. U 53% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub występowały przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, a następnie tę samą dawkę co 12 tygodni.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i 4 przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12 i 16, a następnie przyjmowali tę samą dawkę, co 12 tygodni.

Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, którzy uzyskali odpowiedź w postaci wskaźnika zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy (PASI Index) 75 (poprawa PASI co najmniej o 75% w stosunku do wartości wyjściowej), zarówno w 28, jak i 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, co 12 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo (tj. odstawienie leku). Pacjenci, którzy w 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, ponownie rozpoczęli przyjmowanie ustekinumabu według swojego początkowego sposobu dawkowania w momencie, gdy utracili co najmniej 50% uzyskanej w 40. tygodniu poprawy wartości PASI. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 76. tygodnia, licząc od momentu pierwszego podania badanego leku.

Badanie 2 nad łuszczycą (PHOENIX 2) przeprowadzono z udziałem 1230 pacjentów. U 61% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, a następnie dodatkową dawkę w 16 tygodniu.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i 4 przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12 i 16. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 52. tygodnia, licząc od momentu rozpoczęcia leczenia.

Badanie 3 nad łuszczycą (ACCEPT) przeprowadzono z udziałem 903 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, u których reakcja na leczenie była niewystarczająca, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. W badaniu tym porównywano skuteczność ustekinumabu z etanerceptem oraz oceniano bezpieczeństwo stosowania obu leków. Podczas 12-tygodniowej części badania z aktywną kontrolą pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu), ustekinumab w dawce 45 mg w tygodniach 0. i 4. lub ustekinumab w dawce 90 mg w tygodniach 0. i 4.

Wyjściowa charakterystyka chorobowa pacjentów była generalnie zgodna we wszystkich grupach terapeutycznych badań 1 i 2 nad łuszczycą przy średniej wartości wyjściowej PASI wynoszącej od 17 do 18, średniej wartości wyjściowej powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area, BSA*) ≥ 20 , i średniej wartości wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*) wynoszącym od 10 do 12. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *Psoriatic Arthritis, PsA*) wystąpiło u około jednej trzeciej pacjentów (badanie 1 nad łuszczycą) oraz jednej czwartej pacjentów (badanie 2 nad łuszczycą). Podobne nasilenie choroby stwierdzano również w badaniu 3 nad łuszczycą.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu (patrz Tabele 2 i 3).

Tabela 2 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w badaniu 1 nad łuszczycą (PHOENIX 1) oraz badaniu 2 nad łuszczycą (PHOENIX 2)

	Tydzień 12 2 dawki (tydzień 0 i tydzień 4)			Tydzień 28 3 dawki (tydzień 0, tydzień 4 i tydzień 16)	
	Placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Badanie 1 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odpowiedź N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Liczba pacjentów >100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odpowiedź N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Badanie 2 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400

PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów ≤100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odpowiedź N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Liczba pacjentów >100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odpowiedź N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z placebo

^b PGA = Całościowa ocena lekarska

Tabela 3 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w tygodniu 12. w badaniu 3 nad łuszczycą (ACCEPT)

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (tydzień 0 i 4)	
		45 mg	90 mg
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	347	209	347
PASI 50 odpowiedź N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Liczba pacjentów ≤100 kg	251	151	244
PASI 75 odpowiedź N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Liczba pacjentów >100 kg	96	58	103
PASI 75 odpowiedź N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z etanerceptem

^b p = 0,012 dla ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z etanerceptem

W badaniu 1 nad łuszczycą stabilność wskaźnika PASI 75 była znacząco wyższa przy ciągłym leczeniu w porównaniu z odstawieniem leku (p < 0,001). Podobne wyniki zostały zaobserwowane w przypadku każdej z dawek ustekinumabu. Po 1 roku (52. tydzień), 89% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75 w porównaniu z 63% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku) (p < 0,001). Po 18 miesiącach (76. tydzień), 84% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75, w porównaniu z 19% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku). Po 3 latach (148. tydzień), 82% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75.

Wśród pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, którzy ponownie rozpoczęli leczenie według swojego początkowego sposobu dawkowania ustekinumabu po utracie $\geq 50\%$ uzyskanej poprawy wartości PASI, 85% uzyskało ponownie odpowiedź PASI 75 w ciągu 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 1 nad łuszczycą, w tygodniu 2. i w tygodniu 12. osiągnięcie znacząco większej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej znalazło odzwierciedlenie w wartości DLQI w każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się przez tydzień 28. Podobnie, znacząca poprawa została odnotowana w badaniu 2 nad łuszczycą w tygodniach 4 i 12. I utrzymywała się przez tydzień 24. W badaniu 1 nad łuszczycą poprawa osiągnięta w zakresie kontroli przebiegu łuszczycy paznokci (wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci), w punktacji dotyczącej parametrów fizykalnych i umysłowych skali SF-36 oraz analogowo-wzrokowej skali świądu (ang. *Itch Visual Analogue Scale*, VAS) była również znacząca w każdej z grup leczonych ustekinumabem, w porównaniu z placebo. W badaniu 2 nad łuszczycą wyniki uzyskane w szpitalnej skali lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) oraz kwestionariuszu ograniczeń zawodowych (ang. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) były również znacząco lepsze w przypadku każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przeprowadzania badań ustekinumabu u dzieci od urodzenia do wieku poniżej 6 lat z łuszczycą plackowatą.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ustekinumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne.

Wchłanianie

Średni czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosi 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie wartości t_{max} ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki drogą podskórną wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Wydalanie

Średni klirens ustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentowi z łuszczycą wynosi od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą wynosi około 3 tygodnie, mieszcząc się w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą odpowiednio 0,465 l/dobę i 15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów w kierunku obecności przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja układowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie–czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia. Stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniu 0 i 4, a następnie tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 µg/ml (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 µg/ml (90 mg). Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu. Średnia wartość Cl/F u pacjentów o masie ciała >100 kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤100 kg. Średnia wartość V/F u pacjentów o masie ciała >100 kg była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤100 kg. Średnie stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała (>100 kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg były porównywalne z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała (≤100 kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

Właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu były zasadniczo porównywalne u pacjentów rasy azjatyckiej, jak i pozostałych ras chorych na łuszczycę.

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu tytoniu, ani alkoholu na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy wyższe niż najwyższy równoważnik dawki planowany do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Stelara występuje w postaci jałowego roztworu, znajdującego się w fiolce ze szkła typu I o pojemności 2 ml, przeznaczonej do jednorazowego użytku, zamkniętej gumową zatyczką. Produkt Stelara jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę leku.

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

Fiolka z roztworem produktu Stelara nie powinna być wstrząsana. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Wygląd ten nie jest niczym niezwykłym w przypadku roztworu białkowego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli jest on przebarwiony, zmatowiały lub zawiera nieprawidłowe cząsteczki. Przed podaniem produkt Stelara powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Produkt Stelara nie zawiera środków konserwujących; dlatego nie należy zużywać resztki niewykorzystanego produktu leczniczego znajdującego się w fiolce lub strzykawce. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 16 stycznia 2009

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STELARA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 90 mg ustekinumabu w 1,0 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Stelara jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

Dawkowanie

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała >100 kg

Dla pacjentów z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa (patrz punkt 5.1, Tabela 2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Stelara w tych populacjach pacjentów. Dlatego w tym przypadku brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Stelara stosuje się w postaci podskórnych wstrzyknięć. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą dokonywać samodzielnych wstrzykiwań produktu Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wstrzyknięcia całkowitej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania leku i szczególnymi środkami ostrożności podczas stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Stelara, zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym (patrz punkt 4.8).

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

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

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

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt Stelara w trakcie badań klinicznych, pojawiły się raki złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie

przyjmowania produktu Stelara. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu Stelara u tych pacjentów.

Reakcje nadwrażliwości

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

Szczepienia

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

Pacjenci leczeni produktem Stelara mogą przyjmować równocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające drobnoustroje zabite.

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu Stelara oraz innych leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie została zbadana. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu równoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu Stelara oraz w przypadku przechodzenia ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Produkt Stelara nie był badany u pacjentów, którzy przechodzili immunoterapię alergii. Nie wiadomo, czy produkt Stelara wpływa na immunoterapię alergii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, którzy otrzymywali produkt Stelara, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek równocześnie z produktem Stelara (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących interakcji. W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej badań klinicznych III fazy, oceniano wpływ produktów leczniczych, najczęściej równolegle stosowanych, przez pacjentów chorujących na łuszczycę (w tym preparatów, takich jak: paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, metformina, atorwastatyna, lewotyroksyna) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z równocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (>5% badanej populacji) przyjmowało równocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania.

Wyniki badania *in vitro* nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Stelara w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ustekinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Stelara w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ustekinumab przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie przenikanie ustekinumabu do mleka matki. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu lub odstawienia produktu Stelara musi zostać podjęta po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu Stelara dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab podczas 3 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 2266 pacjentów, w tym 1970 przyjmujących lek przez okres co najmniej 6 miesięcy, 1285 przez co najmniej 1 rok oraz 373 przez co najmniej 18 miesięcy.

Odnotowano następujące ciężkie działania niepożądane:

- Ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4)
- Nowotwory złośliwe (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>10%) ustekinumabu, zarówno w kontrolowanej, jak i niekontrolowanej części badań klinicznych nad łuszczycą, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Większość z nich miała charakter łagodny i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego.

Tabela 1 przedstawia zestawienie działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Podsumowanie działań niepożądanych stwierdzonych w trakcie badań klinicznych nad łuszczycą i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej Często: zapalenie tkanki łącznej, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych Niezbyt często: półpasiec
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Rzadko: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból gardła i krtani, przekrwienie jamy nosowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienie, zasinienie oraz podrażnienie)

Zakażenia

W badaniach kontrolowanych pacjentów z łuszczycą wskaźniki infekcji lub ciężkich infekcji były podobne wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem ustekinumabu i pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów z łuszczycą w okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, wskaźnik infekcji wynosił 1,39 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,21 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia dotyczyły 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (5 przypadków ciężkich infekcji w grupie 407 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,02 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (3 przypadki ciężkich infekcji w grupie 177 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań klinicznych nad łuszczycą wskaźnik infekcji wynosił 1,24 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (24 przypadki ciężkich infekcji w grupie 2251 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie

infekcje, obejmowały przypadki zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia kości i szpiku, infekcji wirusowych, zapalenia żołądka i jelit, zapalenia płuc oraz infekcji dróg moczowych.

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy, co odpowiada 6791 pacjento-lat narażenia na lek (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna do opisanej powyżej.

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

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych okresach trzech badań klinicznych z kontrolą placebo nad łuszczycą częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,25 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 406 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,57 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 177 pacjento-lat obserwacji).

Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,74 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji, w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (3 przypadki w grupie 406 pacjento-lat obserwacji), w porównaniu z 1,13 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 176 pacjento-lat obserwacji).

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), zgłoszono nowotwory złośliwe z wyłączeniem raków skóry niebędących czerniakiem u 42 pacjentów z 6779 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,62 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ten wskaźnik występowania nowotworów złośliwych odnotowany u pacjentów przyjmujących ustekinumab był porównywalny ze wskaźnikiem spodziewanym w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 1,1 [95% przedział ufności: 0,76; 1,43]).

Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem były raki gruczołu krokowego, okrężnicy, odbytnicy i piersi oraz czerniak *in situ*. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,61 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (41 pacjentów w grupie 6770 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych ustekinumabu u <2% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Około 5% pacjentów leczonych ustekinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko ustekinumabowi, których miano na ogół było niskie. Nie stwierdzono widocznej korelacji pomiędzy wytworzeniem przeciwciał, a pojawieniem się odczynu w miejscu wstrzyknięcia leku. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów wykazujących dodatnie wyniki testów w kierunku przeciwciał przeciwko ustekinumabowi, jednakże, obecność przeciwciał nie wyklucza uzyskania pozytywnej odpowiedzi klinicznej na leczenie.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 4,5 mg/kg podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerskich wydzielanych przez aktywowane komórki prezentujące antygen takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (*natural killer*) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4+ T. Natomiast nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczyca. Ustekinumab zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że ustekinumab odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy.

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, przeprowadzonych z udziałem 1996 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia systemowego. Dodatkowo randomizowane badanie z maskowaniem danych dla oceniającego i aktywną kontrolą porównało ustekinumab i etanercept u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, metotreksatu lub metody PUVA.

Badanie 1 nad łuszczycą (PHOENIX 1) przeprowadzono z udziałem 766 pacjentów. U 53% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub występowały przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, a następnie tę samą dawkę co 12 tygodni. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i 4 przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12 i 16, a następnie przyjmowali tę samą dawkę, co 12 tygodni. Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, którzy uzyskali odpowiedź w postaci wskaźnika zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy (PASI Index) 75 (poprawa PASI co najmniej o 75% w stosunku do wartości wyjściowej), zarówno w 28, jak i 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, co 12 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo (tj. odstawienie leku). Pacjenci, którzy w 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, ponownie rozpoczęli przyjmowanie ustekinumabu według swojego początkowego sposobu dawkowania w momencie, gdy utracili co najmniej 50% uzyskanej w 40. tygodniu poprawy wartości PASI. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 76. tygodnia, licząc od momentu pierwszego podania badanego leku.

Badanie 2 nad łuszczycą (PHOENIX 2) przeprowadzono z udziałem 1230 pacjentów. U 61% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, a następnie dodatkową dawkę w 16 tygodniu. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i 4 przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12 i 16.

Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 52. tygodnia, licząc od momentu rozpoczęcia leczenia.

Badanie 3 nad łuszczycą (ACCEPT) przeprowadzono z udziałem 903 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, u których reakcja na leczenie była niewystarczająca, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. W badaniu tym porównywano skuteczność ustekinumabu z etanerceptem oraz oceniano bezpieczeństwo stosowania obu leków. Podczas 12-tygodniowej części badania z aktywną kontrolą pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu), ustekinumab w dawce 45 mg w tygodniach 0. i 4. lub ustekinumab w dawce 90 mg w tygodniach 0. i 4.

Wyjściowa charakterystyka chorobowa pacjentów była generalnie zgodna we wszystkich grupach terapeutycznych badań 1 i 2 nad łuszczycą przy średniej wartości wyjściowej PASI wynoszącej od 17 do 18, średniej wartości wyjściowej powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area, BSA*) ≥ 20 , i średniej wartości wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*) wynoszącym od 10 do 12. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *Psoriatic Arthritis, PsA*) wystąpiło u około jednej trzeciej pacjentów (badanie 1 nad łuszczycą) oraz jednej czwartej pacjentów (badanie 2 nad łuszczycą). Podobne nasilenie choroby stwierdzano również w badaniu 3 nad łuszczycą.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu (patrz Tabele 2 i 3).

Tabela 2 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w badaniu 1 nad łuszczycą (PHOENIX 1) oraz badaniu 2 nad łuszczycą (PHOENIX 2)

	Tydzień 12 2 dawki (tydzień 0 i tydzień 4)			Tydzień 28 3 dawki (tydzień 0, tydzień 4 i tydzień 16)	
	Placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Badanie 1 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odpowiedź N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Liczba pacjentów >100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odpowiedź N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Badanie 2 nad łuszczycą					

Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów ≤100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odpowiedź N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Liczba pacjentów >100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odpowiedź N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p <0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z placebo

^b PGA = Całościowa ocena lekarska

Tabela 3 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w tygodniu 12. w badaniu 3 nad łuszczycą (ACCEPT)

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (tydzień 0 i 4)	
		45 mg	90 mg
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	347	209	347
PASI 50 odpowiedź N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Liczba pacjentów ≤100 kg	251	151	244
PASI 75 odpowiedź N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Liczba pacjentów >100 kg	96	58	103
PASI 75 odpowiedź N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p <0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z etanerceptem

^b p = 0,012 dla ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z etanerceptem

W badaniu 1 nad łuszczycą stabilność wskaźnika PASI 75 była znacząco wyższa przy ciągłym leczeniu w porównaniu z odstawieniem leku (p <0,001). Podobne wyniki zostały zaobserwowane w przypadku każdej z dawek ustekinumabu. Po 1 roku (52. tydzień), 89% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75 w porównaniu z 63% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku) (p <0,001). Po 18 miesiącach (76. tydzień), 84% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75, w porównaniu z 19% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku). Po 3 latach (148. tydzień),

82% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75.

Wśród pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, którzy ponownie rozpoczęli leczenie według swojego początkowego sposobu dawkowania ustekinumabu po utracie $\geq 50\%$ uzyskanej poprawy wartości PASI, 85% uzyskało ponownie odpowiedź PASI 75 w ciągu 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 1 nad łuszczycą, w tygodniu 2. i w tygodniu 12. osiągnięcie znacząco większej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej znalazło odzwierciedlenie w wartości DLQI w każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się przez tydzień 28. Podobnie, znacząca poprawa została odnotowana w badaniu 2 nad łuszczycą w tygodniach 4 i 12. i utrzymywała się przez tydzień 24. W badaniu 1 nad łuszczycą poprawa osiągnięta w zakresie kontroli przebiegu łuszczycy paznokci (wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci), w punktacji dotyczącej parametrów fizykalnych i umysłowych skali SF-36 oraz analogowo-wzrokowej skali świądu (ang. *Itch Visual Analogue Scale*, VAS) była również znacząca w każdej z grup leczonych ustekinumabem, w porównaniu z placebo. W badaniu 2 nad łuszczycą wyniki uzyskane w szpitalnej skali lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) oraz kwestionariuszu ograniczeń zawodowych (ang. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) były również znacząco lepsze w przypadku każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przeprowadzania badań ustekinumabu u dzieci od urodzenia do wieku poniżej 6 lat z łuszczycą plackowatą.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ustekinumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średni czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosi 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie wartości t_{max} ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki drogą podskórną wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Wydalanie

Średni klirens ustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentowi z łuszczycą wynosi od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą wynosi około 3 tygodnie, mieszcząc się w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą odpowiednio 0,465 l/dobę i 15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów w kierunku obecności przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja układowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie–czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia.

Stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniu 0 i 4, a następnie tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 µg/ml (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 µg/ml (90 mg). Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu.

Średnia wartość Cl/F u pacjentów o masie ciała >100 kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤100 kg. Średnia wartość V/F u pacjentów o masie ciała >100 kg była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤100 kg. Średnie stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała (>100 kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg były porównywalne z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała (≤100 kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

Właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu były zasadniczo porównywalne u pacjentów rasy azjatyckiej jak i pozostałych ras chorych na łuszczycę.

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu tytoniu, ani alkoholu na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy wyższe niż najwyższy równoważnik dawki planowany do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

12 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Stelara występuje w postaci jałowego roztworu, znajdującego się w fiolce ze szkła typu I o pojemności 2 ml, przeznaczonej do jednorazowego użytku, zamkniętej gumową zatyczką. Produkt Stelara jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę leku.

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

Fiolka z roztworem produktu Stelara nie powinna być wstrząsana. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Wygląd ten nie jest niczym niezwykłym w przypadku roztworu białkowego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli jest on przebarwiony, zmatowiały lub zawiera nieprawidłowe cząsteczki. Przed podaniem produkt Stelara powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Produkt Stelara nie zawiera środków konserwujących; dlatego nie należy zużywać resztki niewykorzystanego produktu leczniczego znajdującego się w fiolce lub strzykawce. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 16 stycznia 2009

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STELARA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka do jednorazowego użycia zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ przeciwko interleukinie (IL)– 12/23, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Stelara jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

Dawkowanie

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała >100 kg

Dla pacjentów z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa (patrz punkt 5.1, Tabela 2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Stelara w tych populacjach pacjentów. Dlatego w tym przypadku brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Stelara stosuje się w postaci podskórnych wstrzyknieć. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknieć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą dokonywać samodzielnych wstrzykiwań produktu Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta.

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wstrzyknięcia całkowitej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania leku i szczególnymi środkami ostrożności podczas stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Stelara, zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym (patrz punkt 4.8).

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

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

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

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt Stelara w trakcie badań klinicznych, pojawiły się raki złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie

przyjmowania produktu Stelara. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu Stelara u tych pacjentów.

Reakcje nadwrażliwości

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

Wrażliwość na lateks

Ośłona na igłę strzykawki w ampułkostrzykawce jest produkowana z suchego kauczuku naturalnego (pochodna lateksu), który może powodować reakcje alergiczne u osób z wrażliwością na lateks.

Szczepienia

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

Pacjenci leczeni produktem Stelara mogą przyjmować równocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające drobnoustroje zabite.

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu Stelara oraz innych leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie została zbadana. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu równoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu Stelara oraz w przypadku przechodzenia ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Produkt Stelara nie był badany u pacjentów, którzy przechodzili immunoterapię alergii. Nie wiadomo, czy produkt Stelara wpływa na immunoterapię alergii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, którzy otrzymywali produkt Stelara, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek równocześnie z produktem Stelara (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących interakcji. W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej badań klinicznych III fazy, oceniano wpływ produktów leczniczych, najczęściej równolegle stosowanych, przez pacjentów chorujących na łuszczycę (w tym preparatów, takich jak: paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, metformina, atorwastatyna, lewotyroksyna) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z równocześnie

stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (>5% badanej populacji) przyjmowało równocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania.

Wyniki badania *in vitro* nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Stelara w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ustekinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Stelara w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ustekinumab przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie przenikanie ustekinumabu do mleka matki. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu lub odstawienia produktu Stelara musi zostać podjęta po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu Stelara dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab podczas 3 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 2266 pacjentów, w tym 1970 przyjmujących lek przez okres co najmniej 6 miesięcy, 1285 przez co najmniej 1 rok oraz 373 przez co najmniej 18 miesięcy.

Odnotowano następujące ciężkie działania niepożądane:

- Ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4)
- Nowotwory złośliwe (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>10%) ustekinumabu, zarówno w kontrolowanej, jak i niekontrolowanej części badań klinicznych nad łuszczycą, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Większość z nich miała charakter łagodny i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego.

Tabela 1 przedstawia zestawienie działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Podsumowanie działań niepożądanych stwierdzonych w trakcie badań klinicznych nad łuszczycą i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej Często: zapalenie tkanki łącznej, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych Niezbędnie często: półpasiec
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Rzadko: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból gardła i krtani, przekrwienie jamy nosowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia Niezbędnie często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienie, zasinienie oraz podrażnienie)

Zakażenia

W badaniach kontrolowanych pacjentów z łuszczycą wskaźniki infekcji lub ciężkich infekcji były podobne wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem ustekinumabu i pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów z łuszczycą w okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, wskaźnik infekcji wynosił 1,39 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,21 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia dotyczyły 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (5 przypadków ciężkich infekcji w grupie 407 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,02 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (3 przypadki ciężkich infekcji w grupie 177 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań klinicznych nad łuszczycą wskaźnik infekcji wynosił 1,24 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (24 przypadki ciężkich infekcji w grupie 2251 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje, obejmowały przypadki zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia kości i szpiku, infekcji wirusowych, zapalenia żołądka i jelit, zapalenia płuc oraz infekcji dróg moczowych.

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy, co odpowiada 6791 pacjento-lat narażenia na lek (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna do opisanej powyżej.

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

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych okresach trzech badań klinicznych z kontrolą placebo nad łuszczycą częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,25 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 406 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,57 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 177 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,74 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji, w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (3 przypadki w grupie 406 pacjento-lat obserwacji), w porównaniu z 1,13 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 176 pacjento-lat obserwacji).

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), zgłoszono nowotwory złośliwe z wyłączeniem raków skóry niebędących czerniakiem u 42 pacjentów z 6779 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,62 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ten wskaźnik występowania nowotworów złośliwych odnotowany u pacjentów przyjmujących ustekinumab był porównywalny ze wskaźnikiem spodziewanym w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 1,1 [95% przedział ufności: 0,76; 1,43]). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem były raki gruczołu krokowego, okrężnicy, odbytnicy i piersi oraz czerniak *in situ*. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,61 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (41 pacjentów w grupie 6770 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych ustekinumabu u <2% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Około 5% pacjentów leczonych ustekinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko ustekinumabowi, których miano na ogół było niskie. Nie stwierdzono widocznej korelacji pomiędzy wytworzeniem przeciwciał, a pojawieniem się odczynu w miejscu wstrzyknięcia leku. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów wykazujących dodatnie wyniki testów w kierunku przeciwciał przeciwko ustekinumabowi, jednakże, obecność przeciwciał nie wyklucza uzyskania pozytywnej odpowiedzi klinicznej na leczenie.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 4,5 mg/kg podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca

się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerycznych wydzielanych przez aktywowane komórki prezentujące antygen takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (*natural killer*) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4⁺ T. Natomiast nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczyca. Ustekinumab zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że ustekinumab odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy.

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, przeprowadzonych z udziałem 1996 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia systemowego. Dodatkowo randomizowane badanie z maskowaniem danych dla oceniającego i aktywną kontrolą porównało ustekinumab i etanercept u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, metotreksatu lub metody PUVA.

Badanie 1 nad łuszczycą (PHOENIX 1) przeprowadzono z udziałem 766 pacjentów. U 53% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub występowały przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, a następnie tą samą dawkę co 12 tygodni.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i 4 przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12 i 16, a następnie przyjmowali tą samą dawkę, co 12 tygodni.

Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, którzy uzyskali odpowiedź w postaci wskaźnika zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy (PASI Index) 75 (poprawa PASI co najmniej o 75% w stosunku do wartości wyjściowej), zarówno w 28, jak i 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, co 12 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo (tj. odstawienie leku). Pacjenci, którzy w 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, ponownie rozpoczęli przyjmowanie ustekinumabu według swojego początkowego sposobu dawkowania w momencie, gdy utracili co najmniej 50% uzyskanej w 40. tygodniu poprawy wartości PASI. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 76. tygodnia, licząc od momentu pierwszego podania badanego leku.

Badanie 2 nad łuszczycą (PHOENIX 2) przeprowadzono z udziałem 1230 pacjentów. U 61% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do

innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, a następnie dodatkową dawkę w 16 tygodniu. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i 4 przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12 i 16. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 52. tygodnia, licząc od momentu rozpoczęcia leczenia.

Badanie 3 nad łuszczycą (ACCEPT) przeprowadzono z udziałem 903 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, u których reakcja na leczenie była niewystarczająca, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. W badaniu tym porównywano skuteczność ustekinumabu z etanerceptem oraz oceniano bezpieczeństwo stosowania obu leków. Podczas 12-tygodniowej części badania z aktywną kontrolą pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu), ustekinumab w dawce 45 mg w tygodniach 0. i 4. lub ustekinumab w dawce 90 mg w tygodniach 0. i 4.

Wyjściowa charakterystyka chorobowa pacjentów była generalnie zgodna we wszystkich grupach terapeutycznych badań 1 i 2 nad łuszczycą przy średniej wartości wyjściowej PASI wynoszącej od 17 do 18, średniej wartości wyjściowej powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area, BSA*) ≥ 20 , i średniej wartości wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*) wynoszącym od 10 do 12. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *Psoriatic Arthritis, PsA*) wystąpiło u około jednej trzeciej pacjentów (badanie 1 nad łuszczycą) oraz jednej czwartej pacjentów (badanie 2 nad łuszczycą). Podobne nasilenie choroby stwierdzano również w badaniu 3 nad łuszczycą.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu (patrz Tabele 2 i 3).

Tabela 2 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w badaniu 1 nad łuszczycą (PHOENIX 1) oraz badaniu 2 nad łuszczycą (PHOENIX 2)

	Tydzień 12 2 dawki (tydzień 0 i tydzień 4)			Tydzień 28 3 dawki (tydzień 0, tydzień 4 i tydzień 16)	
	Placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Badanie 1 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odpowiedź N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odpowiedź N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

Badanie 2 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów ≤100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odpowiedź N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Liczba pacjentów >100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odpowiedź N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p <0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z placebo

^b PGA = Całościowa ocena lekarska

Tabela 3 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w tygodniu 12. w badaniu 3 nad łuszczycą (ACCEPT)

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (tydzień 0 i 4)	
		45 mg	90 mg
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	347	209	347
PASI 50 odpowiedź N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Liczba pacjentów ≤100 kg	251	151	244
PASI 75 odpowiedź N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Liczba pacjentów >100 kg	96	58	103
PASI 75 odpowiedź N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p <0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z etanerceptem

^b p = 0,012 dla ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z etanerceptem

W badaniu 1 nad łuszczycą stabilność wskaźnika PASI 75 była znacząco wyższa przy ciągłym leczeniu w porównaniu z odstawieniem leku (p <0,001). Podobne wyniki zostały zaobserwowane w przypadku każdej z dawek ustekinumabu. Po 1 roku (52. tydzień), 89% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75 w porównaniu

z 63% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku) ($p < 0,001$). Po 18 miesiącach (76. tydzień), 84% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75, w porównaniu z 19% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku). Po 3 latach (148. tydzień), 82% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75.

Wśród pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, którzy ponownie rozpoczęli leczenie według swojego początkowego sposobu dawkowania ustekinumabu po utracie $\geq 50\%$ uzyskanej poprawy wartości PASI, 85% uzyskało ponownie odpowiedź PASI 75 w ciągu 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 1 nad łuszczycą, w tygodniu 2. i w tygodniu 12. osiągnięcie znacząco większej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej znalazło odzwierciedlenie w wartości DLQI w każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się przez tydzień 28. Podobnie, znacząca poprawa została odnotowana w badaniu 2 nad łuszczycą w tygodniach 4 i 12. i utrzymywała się przez tydzień 24. W badaniu 1 nad łuszczycą poprawa osiągnięta w zakresie kontroli przebiegu łuszczycy paznokci (wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci), w punktacji dotyczącej parametrów fizykalnych i umysłowych skali SF-36 oraz analogowo-wzrokowej skali świądu (ang. *Itch Visual Analogue Scale*, VAS) była również znacząca w każdej z grup leczonych ustekinumabem, w porównaniu z placebo. W badaniu 2 nad łuszczycą wyniki uzyskane w szpitalnej skali lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) oraz kwestionariuszu ograniczeń zawodowych (ang. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) były również znacząco lepsze w przypadku każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przeprowadzania badań ustekinumabu u dzieci od urodzenia do wieku poniżej 6 lat z łuszczycą plackowatą.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ustekinumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne.

Wchłanianie

Średni czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosi 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie wartości t_{max} ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki drogą podskórną wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Wydalenie

Średni klirens ustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentowi z łuszczycą wynosi od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą wynosi około 3 tygodnie, mieszcząc się w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą odpowiednio 0,465 l/dobę i 15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna

analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów w kierunku obecności przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja układowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie–czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia. Stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniu 0 i 4, a następnie tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 µg/ml (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 µg/ml (90 mg). Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu. Średnia wartość Cl/F u pacjentów o masie ciała >100 kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤100 kg. Średnia wartość V/F u pacjentów o masie ciała >100 kg była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤100 kg. Średnie stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała (>100 kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg były porównywalne z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała (≤100 kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

Właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu były zasadniczo porównywalne u pacjentów rasy azjatyckiej jak i pozostałych ras chorych na łuszczycę.

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu tytoniu, ani alkoholu na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy wyższe niż najwyższy równoważnik dawki planowany do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Stelara występuje w postaci jałowego roztworu, znajdującego się w przeznaczonej do jednorazowego użycia ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, ze stałą igłą ze stali nierdzewnej oraz z osłonką igły zawierającą suchy naturalny kauczuk (pochodną lateksu). Ampułko-strzykawka wyposażona jest w osłonkę zabezpieczającą. Produkt Stelara jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawkę.

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

Ampułko-strzykawki z roztworem produktu Stelara nie należy wstrząsać. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Wygląd ten nie jest niczym niezwykłym w przypadku roztworu białkowego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli jest on przebarwiony, zmatowiały lub zawiera nieprawidłowe cząsteczki. Przed podaniem produkt Stelara powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Produkt Stelara nie zawiera środków konserwujących; dlatego nie należy zużywać resztki niewykorzystanego produktu leczniczego znajdującego się w ampułko-strzykawce. Wszelkie

niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 16 stycznia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STELARA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka do jednorazowego użycia zawiera 90 mg ustekinumabu w 1,0 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ przeciwko interleukinie (IL)–12/23), wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Stelara jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

Dawkowanie

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała >100 kg

Dla pacjentów z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa (patrz punkt 5.1, Tabela 2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Stelara w tych populacjach pacjentów. Dlatego w tym przypadku brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Stelara stosuje się w postaci podskórnych wstrzyknień. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknień fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą dokonywać samodzielnych wstrzykiwań produktu Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta.

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wstrzyknięcia całkowitej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania leku i szczególnymi środkami ostrożności podczas stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Stelara, zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym (patrz punkt 4.8).

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

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

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

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt Stelara w trakcie badań klinicznych, pojawiły się raki złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie

przyjmowania produktu Stelara. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu Stelara u tych pacjentów.

Reakcje nadwrażliwości

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

Wrażliwość na lateks

Ośłona na igłę strzykawki w ampułkostrzykawce jest produkowana z suchego kauczuku naturalnego (pochodna lateksu), który może powodować reakcje alergiczne u osób z wrażliwością na lateks.

Szczepienia

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

Pacjenci leczeni produktem Stelara mogą przyjmować równocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające drobnoustroje zabite.

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu Stelara oraz innych leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie została zbadana. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu równoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu Stelara oraz w przypadku przechodzenia ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Produkt Stelara nie był badany u pacjentów, którzy przechodzili immunoterapię alergii. Nie wiadomo, czy produkt Stelara wpływa na immunoterapię alergii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, którzy otrzymywali produkt Stelara, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek równocześnie z produktem Stelara (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących interakcji. W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej badań klinicznych III fazy, oceniano wpływ produktów leczniczych, najczęściej równolegle stosowanych, przez pacjentów chorujących na łuszczycę (w tym preparatów, takich jak: paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, metformina, atorwastatyna, lewotyroksyna) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z równocześnie

stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (>5% badanej populacji) przyjmowało równocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania.

Wyniki badania *in vitro* nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Stelara w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ustekinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Stelara w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ustekinumab przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie przenikanie ustekinumabu do mleka matki. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu lub odstawienia produktu Stelara musi zostać podjęta po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu Stelara dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab podczas 3 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 2266 pacjentów, w tym 1970 przyjmujących lek przez okres co najmniej 6 miesięcy, 1285 przez co najmniej 1 rok oraz 373 przez co najmniej 18 miesięcy.

Odnotowano następujące ciężkie działania niepożądane:

- Ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4)
- Nowotwory złośliwe (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>10%) ustekinumabu, zarówno w kontrolowanej, jak i niekontrolowanej części badań klinicznych nad łuszczycą, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Większość z nich miała charakter łagodny i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego.

Tabela 1 przedstawia zestawienie działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Podsumowanie działań niepożądanych stwierdzonych w trakcie badań klinicznych nad łuszczycą i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej Często: zapalenie tkanki łącznej, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych Niezbyt często: półpasiec
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Rzadko: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból gardła i krtani, przekrwienie jamy nosowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienie, zasinienie oraz podrażnienie)

Zakażenia

W badaniach kontrolowanych pacjentów z łuszczycą wskaźniki infekcji lub ciężkich infekcji były podobne wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem ustekinumabu i pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów z łuszczycą w okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, wskaźnik infekcji wynosił 1,39 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,21 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia dotyczyły 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (5 przypadków ciężkich infekcji w grupie 407 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,02 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (3 przypadki ciężkich infekcji w grupie 177 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań klinicznych nad łuszczycą wskaźnik infekcji wynosił 1,24 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (24 przypadki ciężkich infekcji w grupie 2251 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje, obejmowały przypadki zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia kości i szpiku, infekcji wirusowych, zapalenia żołądka i jelit, zapalenia płuc oraz infekcji dróg moczowych.

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy, co odpowiada 6791 pacjento-lat narażenia na lek (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna do opisanej powyżej.

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

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych okresach trzech badań klinicznych z kontrolą placebo nad łuszczycą częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,25 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 406 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,57 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 177 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,74 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji, w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (3 przypadki w grupie 406 pacjento-lat obserwacji), w porównaniu z 1,13 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 176 pacjento-lat obserwacji).

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), zgłoszono nowotwory złośliwe z wyłączeniem raków skóry niebędących czerniakiem u 42 pacjentów z 6779 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,62 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ten wskaźnik występowania nowotworów złośliwych odnotowany u pacjentów przyjmujących ustekinumab był porównywalny ze wskaźnikiem spodziewanym w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 1,1 [95% przedział ufności: 0,76; 1,43]). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem były raki gruczołu krokowego, okrężnicy, odbytnicy i piersi oraz czerniak *in situ*. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,61 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (41 pacjentów w grupie 6770 pacjento-lat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych ustekinumabu u <2% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Około 5% pacjentów leczonych ustekinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko ustekinumabowi, których miano na ogół było niskie. Nie stwierdzono widocznej korelacji pomiędzy wytworzeniem przeciwciał, a pojawieniem się odczynu w miejscu wstrzyknięcia leku. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów wykazujących dodatnie wyniki testów w kierunku przeciwciał przeciwko ustekinumabowi, jednakże, obecność przeciwciał nie wyklucza uzyskania pozytywnej odpowiedzi klinicznej na leczenie.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 4,5 mg/kg podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca

się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerycznych wydzielanych przez aktywowane komórki prezentujące antygen takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (*natural killer*) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4⁺ T. Natomiast nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczyca. Ustekinumab zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że ustekinumab odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy.

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, przeprowadzonych z udziałem 1996 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia systemowego. Dodatkowo randomizowane badanie z maskowaniem danych dla oceniającego i aktywną kontrolą porównało ustekinumab i etanercept u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, metotreksatu lub metody PUVA.

Badanie 1 nad łuszczycą (PHOENIX 1) przeprowadzono z udziałem 766 pacjentów. U 53% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub występowały przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, a następnie tą samą dawkę co 12 tygodni.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i 4 przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12 i 16, a następnie przyjmowali tą samą dawkę, co 12 tygodni.

Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, którzy uzyskali odpowiedź w postaci wskaźnika zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy (PASI Index) 75 (poprawa PASI co najmniej o 75% w stosunku do wartości wyjściowej), zarówno w 28, jak i 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, co 12 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo (tj. odstawienie leku). Pacjenci, którzy w 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, ponownie rozpoczęli przyjmowanie ustekinumabu według swojego początkowego sposobu dawkowania w momencie, gdy utracili co najmniej 50% uzyskanej w 40. tygodniu poprawy wartości PASI. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 76. tygodnia, licząc od momentu pierwszego podania badanego leku.

Badanie 2 nad łuszczycą (PHOENIX 2) przeprowadzono z udziałem 1230 pacjentów. U 61% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do

innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, a następnie dodatkową dawkę w 16 tygodniu. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i 4 przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12 i 16. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 52. tygodnia, licząc od momentu rozpoczęcia leczenia.

Badanie 3 nad łuszczycą (ACCEPT) przeprowadzono z udziałem 903 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, u których reakcja na leczenie była niewystarczająca, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. W badaniu tym porównywano skuteczność ustekinumabu z etanerceptem oraz oceniano bezpieczeństwo stosowania obu leków. Podczas 12-tygodniowej części badania z aktywną kontrolą pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu), ustekinumab w dawce 45 mg w tygodniach 0. i 4. lub ustekinumab w dawce 90 mg w tygodniach 0. i 4.

Wyjściowa charakterystyka chorobowa pacjentów była generalnie zgodna we wszystkich grupach terapeutycznych badań 1 i 2 nad łuszczycą przy średniej wartości wyjściowej PASI wynoszącej od 17 do 18, średniej wartości wyjściowej powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area, BSA*) ≥ 20 , i średniej wartości wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index, DLQI*) wynoszącym od 10 do 12. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *Psoriatic Arthritis, PsA*) wystąpiło u około jednej trzeciej pacjentów (badanie 1 nad łuszczycą) oraz jednej czwartej pacjentów (badanie 2 nad łuszczycą). Podobne nasilenie choroby stwierdzano również w badaniu 3 nad łuszczycą.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu (patrz Tabele 2 i 3).

Tabela 2 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w badaniu 1 nad łuszczycą (PHOENIX 1) oraz badaniu 2 nad łuszczycą (PHOENIX 2)

	Tydzień 12 2 dawki (tydzień 0 i tydzień 4)			Tydzień 28 3 dawki (tydzień 0, tydzień 4 i tydzień 16)	
	Placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Badanie 1 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odpowiedź N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odpowiedź N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

Badanie 2 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów ≤100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odpowiedź N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Liczba pacjentów >100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odpowiedź N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p <0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z placebo

^b PGA = Całościowa ocena lekarska

Tabela 3 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w tygodniu 12. w badaniu 3 nad łuszczycą (ACCEPT)

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (tydzień 0 i 4)	
		45 mg	90 mg
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	347	209	347
PASI 50 odpowiedź N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Liczba pacjentów ≤100 kg	251	151	244
PASI 75 odpowiedź N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Liczba pacjentów >100 kg	96	58	103
PASI 75 odpowiedź N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p <0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z etanerceptem

^b p = 0,012 dla ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z etanerceptem

W badaniu 1 nad łuszczycą stabilność wskaźnika PASI 75 była znacząco wyższa przy ciągłym leczeniu w porównaniu z odstawieniem leku (p <0,001). Podobne wyniki zostały zaobserwowane w przypadku każdej z dawek ustekinumabu. Po 1 roku (52. tydzień), 89% pacjentów powtórnie

randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75 w porównaniu z 63% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku) ($p < 0,001$). Po 18 miesiącach (76. tydzień), 84% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75, w porównaniu z 19% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku). Po 3 latach (148. tydzień), 82% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75.

Wśród pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, którzy ponownie rozpoczęli leczenie według swojego początkowego sposobu dawkowania ustekinumabu po utracie $\geq 50\%$ uzyskanej poprawy wartości PASI, 85% uzyskało ponownie odpowiedź PASI 75 w ciągu 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 1 nad łuszczycą, w tygodniu 2. i w tygodniu 12. osiągnięcie znacząco większej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej znalazło odzwierciedlenie w wartości DLQI w każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się przez tydzień 28. Podobnie, znacząca poprawa została odnotowana w badaniu 2 nad łuszczycą w tygodniach 4 i 12. i utrzymywała się przez tydzień 24. W badaniu 1 nad łuszczycą poprawa osiągnięta w zakresie kontroli przebiegu łuszczycy paznokci (wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci), w punktacji dotyczącej parametrów fizycznych i umysłowych skali SF-36 oraz analogowo-wzrokowej skali świądu (ang. *Itch Visual Analogue Scale*, VAS) była również znacząca w każdej z grup leczonych ustekinumabem, w porównaniu z placebo. W badaniu 2 nad łuszczycą wyniki uzyskane w szpitalnej skali lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) oraz kwestionariuszu ograniczeń zawodowych (ang. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) były również znacząco lepsze w przypadku każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przeprowadzania badań ustekinumabu u dzieci od urodzenia do wieku poniżej 6 lat z łuszczycą plackowatą.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ustekinumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne.

Wchłanianie

Średni czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosi 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie wartości t_{max} ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki drogą podskórną wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Wydalenie

Średni klirens ustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentowi z łuszczycą wynosi od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą wynosi około 3 tygodnie, mieszcząc się w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą odpowiednio 0,465 l/dobę i

15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów w kierunku obecności przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja układowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie–czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia. Stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniu 0 i 4, a następnie tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 µg/ml (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 µg/ml (90 mg). Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu. Średnia wartość Cl/F u pacjentów o masie ciała >100 kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤100 kg. Średnia wartość V/F u pacjentów o masie ciała >100 kg była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤100 kg. Średnie stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała (>100 kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg były porównywalne z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała (≤100 kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

Właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu były zasadniczo porównywalne u pacjentów rasy azjatyckiej jak i pozostałych ras chorych na łuszczycę.

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu tytoniu, ani alkoholu na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy wyższe niż najwyższy równoważnik dawki planowany do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Stelara występuje w postaci jałowego roztworu, znajdującego się w przeznaczonej do jednorazowego użycia ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, ze stałą igłą ze stali nierdzewnej oraz z osłonką igły zawierającą suchy naturalny kauczuk (pochodną lateksu).

Ampułko-strzykawka wyposażona jest w osłonkę zabezpieczającą. Produkt Stelara jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawkę.

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

Ampułko-strzykawki z roztworem produktu Stelara nie należy wstrząsać. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Wygląd ten nie jest niczym niezwykłym w przypadku roztworu białkowego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli jest on przebarwiony, zmatowiały lub zawiera nieprawidłowe cząsteczki. Przed podaniem produktu Stelara powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Produkt Stelara nie zawiera środków konserwujących; dlatego nie należy zużywać resztki niewykorzystanego produktu leczniczego znajdującego się w ampułko-strzykawce. Wszelkie

niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 16 stycznia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (Y) BIOLOGICZNEJ(YCH)
SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

Gallus Biopharmaceuticals, LLC
Biuro i adres do korespondencji: 4777 LeBourget Drive
Adres miejsca wytwarzania: 4766 LaGuardia Drive
St. Louis, MO 63134
USA

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

Janssen Biologics (Irlandia)
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą

- bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (ang. MAH), przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego STELARA, dostarczy wszystkim przedstawicielom służby zdrowia, którzy będą przepisywać/stosować produkt Stelara, materiały szkoleniowe zawierające następujące elementy:

- Pakiet materiałów edukacyjnych dla przedstawicieli służby zdrowia,
- Pakiet informacyjny dla pacjenta.

Kluczowe informacje i składniki pakietu edukacyjnego dla przedstawicieli służby zdrowia obejmują:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego,
- Lokalne wytyczne dotyczące badania przesiewowego w kierunku gruźlicy,
- Dane dotyczące ryzyka ciężkich zakażeń, w tym salmonellozy, gruźlicy oraz innych zakażeń mykobakteryjnych,
- Dane dotyczące ryzyka reakcji nadwrażliwości, w tym dane dotyczące uczulenia na lateks,
- Dane dotyczące ryzyka zmian nowotworowych.

Kluczowe informacje pakietu informacyjnego dla pacjenta obejmują:

- Ulotkę dla Pacjenta,
- Dane dotyczące ryzyka reaktywacji utajonej gruźlicy i informacja o badaniach przesiewowych w kierunku gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi,
- Dane dotyczące ryzyka ciężkich zakażeń, w tym salmonellozy, gruźlicy oraz innych zakażeń mykobakteryjnych,
- Dane dotyczące ryzyka reakcji nadwrażliwości, włącznie z danymi dotyczącymi uczulenia na lateks,
- Dane dotyczące ryzyka zmian nowotworowych,
- Odpowiednie techniki samodzielnego podawania produktu Stelara, ze sposobem stosowania ampulko-strzykawek.

ANNEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z FIOŁKĄ (45 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

STELARA 45 mg roztwór do wstrzykiwań
Ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
45 mg/0,5 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

STELARA 45 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

STELARA 45 mg roztwór do wstrzykiwań
Ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

45 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z FIOŁKĄ (90 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

STELARA 90 mg roztwór do wstrzykiwań
Ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
90 mg/1 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

STELARA 90 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (90 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

STELARA 90 mg roztwór do wstrzykiwań
Ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

90 mg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z AMPUŁKO-STRZYKAWKĄ (45 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

STELARA 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Opakowanie produktu zawiera gumę lateksową. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
45 mg/0,5 ml
1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

STELARA 45 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

STELARA 45 mg do wstrzykiwań
Ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

45 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z AMPUŁKO-STRZYKAWKĄ (90 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

STELARA 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Opakowanie produktu zawiera gumę lateksową. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
90 mg/1 ml
1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/494/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

STELARA 90 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI (90 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

STELARA 90 mg do wstrzykiwań
Ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

90 mg/1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

STELARA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań *Ustekinumab*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Stelara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Stelara
3. Jak stosować lek Stelara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stelara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek STELARA i w jakim celu się go stosuje

Stelara zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są cząsteczkami białkowymi, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Stelara należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

Lek Stelara jest stosowany w leczeniu choroby skóry zwanej „łuszczycą plackowatą”. Choroba ta powoduje stan zapalny skóry i paznokci. Lek Stelara zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Stelara jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować innych leków (w tym cyklosporyny i metotreksatu) i fototerapii, lub nie uzyskano u nich odpowiedzi klinicznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku STELARA

Kiedy nie stosować leku Stelara:

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Co zawiera lek Stelara”).
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie (patrz punkt 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”).

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którykolwiek z powyższych czynników dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Stelara.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz dokona oceny stanu zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach przed rozpoczęciem każdego leczenia.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Stelara może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Stelara. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”).

Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara należy powiedzieć lekarzowi:

- **wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Stelara zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka.
- **stosowaniu wszelkich innych rodzajów terapii łuszczycy** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą obniżać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko wystąpienia chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **leczeniu kiedykolwiek alergii zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek Stelara wpływa na ten rodzaj terapii.
- **Jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Stelara należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci i młodzież

Lek Stelara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat), ponieważ jego działanie w tej grupie wiekowej nie zostało zbadane.

Inne leki, szczepionki i lek Stelara

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:

- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Stelara nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek.

Ciąża i karmienie piersią

Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Stelara:

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że jest w ciąży lub planuje ciążę. Skutki stosowania leku u kobiet w ciąży nie są znane. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i powinna stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Stelara oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Stelara.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Stelara może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek STELARA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy upewnić się, że zostały uzgodnione z lekarzem kwestie terminów wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Stelara należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Stelara jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

- Zalecana dawka początkowa leku wynosi 45 mg ustekinumabu. Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg mogą otrzymywać dawkę wynoszącą 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek Stelara

Lek Stelara jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Stelara może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Stelara. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Stelara.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Stelara, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Stelara

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Stelara, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Stelara

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Stelara

Przerwanie stosowania leku Stelara nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku łuszczyca może pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest łagodna do umiarkowana. Jednakże u niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia, więc należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym natychmiast jak zauważy się którykolwiek z tych objawów.

Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących lek Stelara (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób). Objawy obejmują:

- problemy z oddychaniem lub połykaniem
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy
- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.

Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować o nie rozpoczynaniu ponownie stosowania leku Stelara.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia, więc należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym natychmiast jak zauważy się którykolwiek z tych objawów.

Lek Stelara może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń, a niektóre zakażenia mogą być ciężkie.

U osób stosujących lek Stelara:

- Zakażenia nosa i gardła są bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej jest częste (może wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki na skórze z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób).

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Stelara. Obejmują one:

- gorączkę, objawy jak w grypie, nocne poty
- uczucie zmęczenia lub duszności; nieprzemijający kaszel
- ucieploną, zaczerwienioną i bolesną skórę lub bolesną wysypkę na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunkę.

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego w razie stwierdzenia któregoś z tych objawów. Także należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o nie stosowaniu leku Stelara do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą się zainfekować.

Gruźlica - należy poinformować lekarza o przebytej gruźlicy (TB).

Ponadto należy powiadomić lekarza o wszelkich niedawnych możliwych kontaktach z osobą chorą na gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara lekarz zbada, czy pacjent nie jest chory na gruźlicę oraz zleci wykonanie testów wykrywających tę chorobę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Należy powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy, o wszelkich niedawnych możliwych kontaktach z osobą chorą na gruźlicę, lub jeśli pacjent ma wątpliwości.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- Biegunka
- Depresja
- Uczucie zmęczenia
- Zawroty głowy
- Ból głowy
- Świąd
- Ból pleców, mięśni lub stawów
- Ból gardła, uczucie zatkania lub niedrożność jamy nosowej
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):

- Ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienia, zasinienie oraz podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób):

- Opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzonego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek STELARA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiolek z lekiem Stelara nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn jest przebarwiony, zmatowiały lub można dostrzec nieprawidłowe cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Stelara i co zawiera opakowanie”)
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu)
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte
- Jeżeli zabezpieczenie opakowania zostało zniszczone.

Lek Stelara przeznaczony jest tylko do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego leku znajdujące się w fiolkach lub strzykawkach należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stelara

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiołka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Stelara i co zawiera opakowanie

Lek Stelara jest roztworem do wstrzykiwań przezroczystym do nieznacznie opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego. Roztwór może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Preparat jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej fiolce o pojemności 2 ml. Każda fiołka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Wytwórca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-510-919

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Polska

JANSSEN-CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hłzecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
226 Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiaļe Latvijā
Bauskas iela 58A-3
Rīga, LV 1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

România

Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 București - RO
Tel : +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Instrukcje dotyczące podawania leku

W początkowym okresie leczenia pacjentowi podczas pierwszego wstrzyknięcia pomaga pracownik służby zdrowia. Jednak, w porozumieniu z pacjentem lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Stelara. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony odnośnie sposobu wykonywania wstrzyknięcia leku Stelara. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

- Nie należy mieszać leku Stelara z innymi płynami do wstrzykiwań
- Nie należy wstrząsać fiolkami zawierającymi lek Stelara. Energiczne wstrząsanie może spowodować uszkodzenie leku. Nie należy stosować leku w przypadku, gdy został on silnie wstrząśnięty.

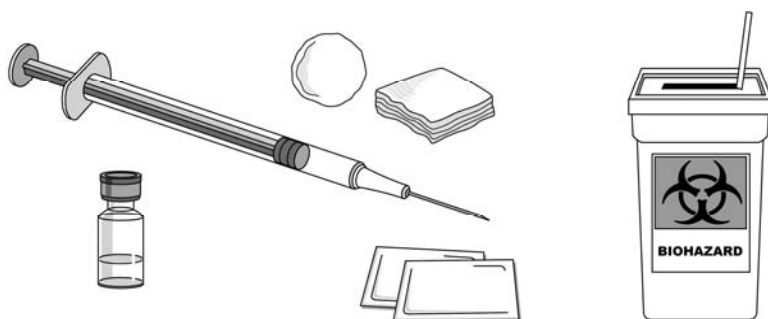
1. Należy sprawdzić liczbę fiolek i przygotować materiały:

Wyjąć fiolkę(-i) z lodówki. Należy pozostawić fiolkę na około pół godziny. Pozwoli to na uzyskanie przez roztwór temperatury odpowiedniej do wstrzyknięcia (temperatura pokojowa).

Należy sprawdzić fiolkę(i), aby upewnić się:

- czy liczba fiolek i ich zawartość jest prawidłowa
 - Jeżeli wymagana dawka wynosi 45 mg, pacjent otrzyma jedną fiolkę zawierającą 45 mg leku Stelara.
 - Jeżeli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma dwie fiołki zawierające 45 mg leku Stelara i konieczne będzie zrobienie dwóch zastrzyków. Pacjent powinien wybrać dwa odrębne miejsca do wykonania tych dwóch zastrzyków (np. jeden zastrzyk w prawe udo, a drugi w lewe udo) i zrobić zastrzyki jeden po drugim. W przypadku każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej igły i strzykawki.
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy lek posiada aktualną datę ważności
- czy fiolka nie jest uszkodzona i nie rozszczelniona
- roztwór w fiołce jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego (perłowego), bezbarwny do jasnożółtego
- czy roztwór nie uległ przebarwieniu, zmatowieniu i nie zawiera żadnych nieprawidłowych cząstek
- czy roztwór nie uległ zamrożeniu.

Należy zgromadzić wszystkie potrzebne przedmioty (strzykawka, igła, gaziki do odkażania, waciki lub gaziki oraz pojemnik na zużyte igły i ostrza) oraz położyć je na oczyszczonej powierzchni (patrz ryc.1).



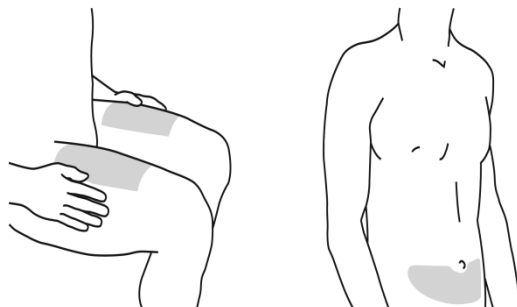
Rycina 1

2. Należy wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku:

Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz ryc.2)

- Stelara jest lekiem podawanym poprzez wstrzyknięcie pod powierzchnię skóry (podskórnie)

- Odpowiednimi miejscami do wstrzyknięcia są: górna część uda lub okolica brzuszna (brzuch) przynajmniej 5 cm od pępka
- Jeżeli to możliwe, nie należy dokonywać wstrzyknięć w obrębie obszarów skóry, które wykazują cechy łuszczycy
- Jeżeli wstrzyknięcia dokonywać będzie inna osoba, może również wybrać jako miejsce wstrzyknięcia górną część ramienia.



*Powierzchnie zaznaczone na szaro są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

Rycina 2

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

- Należy dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- Nie należy dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia.

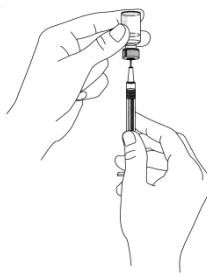
3. Należy przygotować dawkę leku:

- Zdjąć nakładkę z końcówki fiolki (patrz ryc.3)



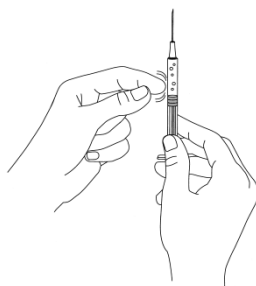
Rycina 3

- Nie należy usuwać zatyczki
- Przemyć zatyczkę gazikiem do odkażania
- Postawić fiolkę na płaskiej powierzchni.
- Usunąć osłonę z igły
- Nie dotykać igły palcami, ani igłą innych przedmiotów
- Przekłuć igłą gumową zatyczkę fiolki
- Obrócić fiolkę ze strzykawką do góry dnem
- Pociągnąć tłok strzykawki w celu napełnienia jej właściwą ilością płynu, zgodnie z zaleceniem lekarza (0,5 ml)
- Istotne jest, aby igła przez cały czas zanurzona była w płynie. Zapobieganie to tworzeniu się pęcherzyków powietrza w strzykawce (patrz ryc.4)



Rycina 4

- Wyciągnąć igłę z fiolki
- Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną ku górze, należy sprawdzić, czy w środku nie ma pęcherzyków powietrza
- Jeżeli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, należy delikatnie postukać po jej powierzchni do momentu, aż przemieszczą się one ku jej szczytowi (patrz ryc. 5)



Rycina 5

- Wówczas nacisnąć tłok strzykawki do momentu, aż wszystkie pęcherzyki (ale nie płyn) wydostaną się na zewnątrz
 - Nie należy odkładać strzykawki, ani dotykać igłą innych przedmiotów.
- 4. Należy wstrzyknąć dawkę leku:**
- Delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę pomiędzy kciuk, a palec wskazujący. Nie uciskać skóry zbyt mocno
 - Wprowadzić igłę w uchwyconą warstwę skóry
 - Należy naciskać tłok strzykawki kciukiem, aż do momentu wstrzyknięcia całej ilości płynu. Należy naciskać powoli z jednakową siłą nadal trzymając delikatnie uchwyconą warstwę skóry
 - Gdy tłok napotka opór, należy wyjąć igłę i puścić skórę.
- 5. Po wstrzyknięciu:**
- Ucisnąć przez kilka sekund miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika do odkażania
 - Może wypłynąć niewielka ilość krwi lub płynu z miejsca wstrzyknięcia. Jest to normalne
 - Można ucisnąć watą lub gazikiem miejsce wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund
 - Nie wolno pocierać skóry. Można zakleić miejsce wstrzyknięcia niewielkim plasterem samoprzylepnym, jeśli to konieczne.
- 6. Usuwanie:**
- Zużyte strzykawki i igły należy umieścić w pojemniku odpornym na przedziurawienie, takim jak pojemnik na zużyte igły i ostrza. Nigdy nie używać ponownie igieł i strzykawek, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych. Pojemnika należy pozbyć się zgodnie z lokalnymi przepisami.
 - Puste fiolki, odkażające waciki oraz inne przedmioty mogą zostać wyrzucone do śmietnika.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

STELARA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań *Ustekinumab*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Stelara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Stelara
3. Jak stosować lek Stelara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stelara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek STELARA i w jakim celu się go stosuje

Stelara zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są cząsteczkami białkowymi, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Stelara należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

Lek Stelara jest stosowany w leczeniu choroby skóry zwanej „łuszczycą plackowatą”. Choroba ta powoduje stan zapalny skóry i paznokci. Lek Stelara zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Stelara jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować innych leków (w tym cyklosporyny i metotreksatu) i fototerapii, lub nie uzyskano u nich odpowiedzi klinicznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku STELARA

Kiedy nie stosować leku Stelara:

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Co zawiera lek Stelara”).
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie (patrz punkt 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”).

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którykolwiek z powyższych czynników dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Stelara.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz dokona oceny stanu zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach przed rozpoczęciem każdego leczenia.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Stelara może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Stelara. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”).

Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara należy powiedzieć lekarzowi:

- **wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Stelara zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka.
- **stosowaniu wszelkich innych rodzajów terapii łuszczycy** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą obniżać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko wystąpienia chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **leczeniu kiedykolwiek alergii zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek Stelara wpływa na ten rodzaj terapii.
- **Jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Stelara należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci i młodzież

Lek Stelara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat), ponieważ jego działanie w tej grupie wiekowej nie zostało zbadane.

Inne leki, szczepionki i lek Stelara

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:

- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Stelara nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek.

Ciąża i karmienie piersią

Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Stelara:

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że jest w ciąży lub planuje ciążę. Skutki stosowania leku u kobiet w ciąży nie są znane. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i powinna stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Stelara oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Stelara.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Stelara może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek STELARA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy upewnić się, że zostały uzgodnione z lekarzem kwestie terminów wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Stelara należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Stelara jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

- Zalecana dawka początkowa leku wynosi 45 mg ustekinumabu. Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg mogą otrzymywać dawkę wynoszącą 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek Stelara

Lek Stelara jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Stelara może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Stelara. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Stelara.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Stelara, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Stelara

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Stelara, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Stelara

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Stelara

Przerwanie stosowania leku Stelara nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku łuszczyca może pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest łagodna do umiarkowana. Jednakże u niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia, więc należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym natychmiast jak zauważy się którykolwiek z tych objawów.

Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących lek Stelara (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób). Objawy obejmują:

- problemy z oddychaniem lub połykaniem
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy
- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła

Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować o nie rozpoczynaniu ponownie stosowania leku Stelara.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia, więc należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym natychmiast jak zauważy się którykolwiek z tych objawów.

Lek Stelara może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń, a niektóre zakażenia mogą być ciężkie.

U osób stosujących lek Stelara:

- Zakażenia nosa i gardła są bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej jest częste (może wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki na skórze z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób).

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Stelara. Obejmują one:

- gorączkę, objawy jak w grypie, nocne poty
- uczucie zmęczenia lub duszności; nieprzemijający kaszel
- ucieploną, zaczerwienioną i bolesną skórę lub bolesną wysypkę na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunkę.

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego w razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych objawów. Także należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o nie stosowaniu leku Stelara do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach które mogą się zainfekować.

Gruźlica - należy poinformować lekarza o przebytej gruźlicy (TB).

Ponadto należy powiadomić lekarza o wszelkich niedawnych możliwych kontaktach z osobą chorą na gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara lekarz zbada, czy pacjenty nie jest chory na gruźlicę oraz zleci wykonanie testów wykrywających tę chorobę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Należy powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy, o wszelkich niedawnych możliwych kontaktach z osobą chorą na gruźlicę, lub jeśli pacjent ma wątpliwości.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- Biegunka
- Depresja
- Uczucie zmęczenia
- Zawroty głowy
- Ból głowy
- Świąd
- Ból pleców, mięśni lub stawów
- Ból gardła, uczucie zatkania lub niedrożność jamy nosowej
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):

- Ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienia, zasinienie oraz podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób):

- Opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzonego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek STELARA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiolek z lekiem Stelara nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn jest przebarwiony, zmatowiały lub można dostrzec nieprawidłowe cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Stelara i co zawiera opakowanie”)
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu)
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte
- Jeżeli zabezpieczenie opakowania zostało zniszczone.

Lek Stelara przeznaczony jest tylko do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego leku znajdujące się w fiolkach lub strzykawkach należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stelara

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiolka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Stelara i co zawiera opakowanie

Lek Stelara jest roztworem do wstrzykiwań przezroczystym do nieznacznie opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego. Roztwór może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Preparat jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej fiolce o pojemności 2 ml. Każda fiolka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Wytwórca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-510-919

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Polska

JANSSEN-CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hłzecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
226 Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiale Latvijā
Bauskas iela 58A-3
Rīga, LV 1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 București - RO
Tel : +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Instrukcje dotyczące podawania leku

W początkowym okresie leczenia pacjentowi podczas pierwszego wstrzyknięcia pomaga pracownik służby zdrowia. Jednak w porozumieniu z pacjentem lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Stelara. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony odnośnie sposobu wykonywania wstrzyknięcia leku Stelara. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

- Nie należy mieszać leku Stelara z innymi płynami do wstrzykiwań
- Nie należy wstrząsać fiolkami zawierającymi lek Stelara. Energiczne wstrząsanie może spowodować uszkodzenie leku. Nie należy stosować leku w przypadku, gdy został on silnie wstrząśnięty.

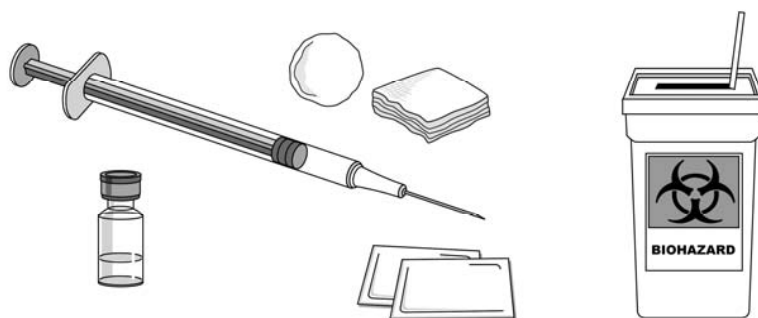
1. Należy sprawdzić liczbę fiolek i przygotować materiały:

Wyjąć fiolkę(-i) z lodówki. Należy pozostawić fiolkę na około pół godziny. Pozwoli to na uzyskanie przez roztwór temperatury odpowiedniej do wstrzyknięcia (temperatura pokojowa).

Należy sprawdzić fiolkę(i), aby upewnić się:

- czy liczba fiolek i ich zawartość jest prawidłowa
 - Jeżeli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma jedną fiolkę zawierającą 90 mg leku Stelara.
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy lek posiada aktualną datę ważności
- czy fiolka nie jest uszkodzona i nie rozszczelniona
- roztwór w fiołce jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego (perłowego), bezbarwny do jasnożółtego
- czy roztwór nie uległ przebarwieniu, zmatowieniu i nie zawiera żadnych nieprawidłowych cząstek
- czy roztwór nie uległ zamrożeniu.

Należy zgromadzić wszystkie potrzebne przedmioty (strzykawka, igła, gaziki do odkażania, waciki lub gaziki oraz pojemnik na zużyte igły i ostrza) oraz położyć je na oczyszczonej powierzchni (patrz ryc.1).

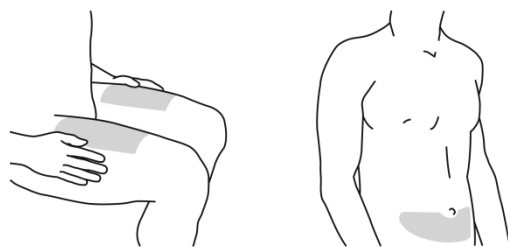


Rycina 1

2. Należy wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku:

Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz ryc.2)

- Stelara jest lekiem podawanym poprzez wstrzyknięcie pod powierzchnię skóry (podskórnice)
- Odpowiednimi miejscami do wstrzyknięcia są: górna część uda lub okolica brzuszna (brzuch) przynajmniej 5 cm od pępka
- Jeżeli to możliwe, nie należy dokonywać wstrzyknięć w obrębie obszarów skóry, które wykazują cechy łuszczycy
- Jeżeli wstrzyknięcia dokonywać będzie inna osoba, może również wybrać jako miejsce wstrzyknięcia górną część ramienia.



*Powierzchnie zaznaczone na szaro są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

Rycina 2

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

- Należy dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- Nie należy dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia.

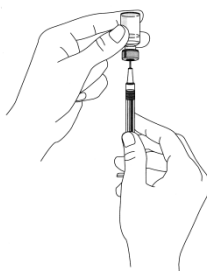
3. Należy przygotować dawkę leku:

- Zdjąć nakładkę z końcówki fiolki (patrz ryc.3)



Rycina 3

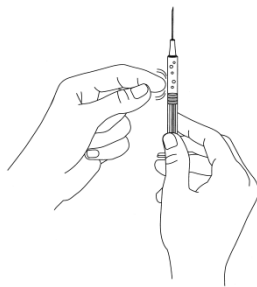
- Nie należy usuwać zatyczki
- Przemyć zatyczkę gazikiem do odkażania
- Postawić fiolkę na płaskiej powierzchni.
- Usunąć osłonę z igły
- Nie dotykać igły palcami, ani igłą innych przedmiotów
- Przekłuć igłą gumową zatyczkę fiolki
- Obrócić fiolkę ze strzykawką do góry dnem
- Pociągnąć tłok strzykawki w celu napełnienia jej właściwą ilością płynu, zgodnie z zaleceniem lekarza (1 ml)
- Istotne jest, aby igła przez cały czas zanurzona była w płynie. Zapobieganie to tworzeniu się pęcherzyków powietrza w strzykawce (patrz ryc.4)



Rycina 4

- Wyciągnąć igłę z fiolki

- Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną ku górze należy sprawdzić, czy w środku nie ma pęcherzyków powietrza.
- Jeżeli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, należy delikatnie postukać po jej powierzchni do momentu, aż przemieszczą się one ku jej szczytowi (patrz ryc. 5)



Rycina 5

- Wówczas nacisnąć tłok strzykawki do momentu, aż wszystkie pęcherzyki (ale nie płyn) wydostaną się na zewnątrz
 - Nie należy odkładać strzykawki, ani dotykać igłą innych przedmiotów.
- 4. Należy wstrzyknąć dawkę leku:**
- Delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę pomiędzy kciuk, a palec wskazujący. Nie uciskać skóry zbyt mocno
 - Wprowadzić igłę w uchwyconą warstwę skóry
 - Należy naciskać tłok strzykawki kciukiem, aż do momentu wstrzyknięcia całej ilości płynu. Należy naciskać powoli z jednakową siłą nadal trzymając delikatnie uchwyconą warstwę skóry
 - Gdy tłok napotka opór, należy wyjąć igłę i puścić skórę.
- 5. Po wstrzyknięciu:**
- Ucisnąć przez kilka sekund miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika do odkażania
 - Może wypłynąć niewielka ilość krwi lub płynu z miejsca wstrzyknięcia. Jest to normalne
 - Można ucisnąć wata lub gazikiem miejsce wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund
 - Nie wolno pocierać skóry. Można zakleić miejsce wstrzyknięcia niewielkim plastrem samoprzylepnym, jeśli to konieczne.
- 6. Usuwanie:**
- Zużyte strzykawki i igły należy umieścić w pojemniku odpornym na przedziurawienie, takim jak pojemnik na zużyte igły i ostrza. Nigdy nie używać ponownie igieł i strzykawek, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych. Pojemnika należy pozbyć się zgodnie z lokalnymi przepisami.
 - Puste fiolki, odkażające waciki oraz inne przedmioty mogą zostać wyrzucone do śmietnika.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

STELARA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce *Ustekinumab*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Stelara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Stelara
3. Jak stosować lek Stelara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stelara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek STELARA i w jakim celu się go stosuje

Stelara zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są cząsteczkami białkowymi, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Stelara należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

Lek Stelara jest stosowany w leczeniu choroby skóry zwanej „łuszczycą plackowatą”. Choroba ta powoduje stan zapalny skóry i paznokci. Lek Stelara zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Stelara jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować innych leków (w tym cyklosporyny i metotreksatu) i fototerapii, lub nie uzyskano u nich odpowiedzi klinicznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku STELARA

Kiedy nie stosować leku Stelara:

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Co zawiera lek Stelara”).
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie (patrz punkt 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”).

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którykolwiek z powyższych czynników dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Stelara.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz dokona oceny stanu zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach przed rozpoczęciem każdego leczenia.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Stelara może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Stelara. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”).

Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara należy powiedzieć lekarzowi:

- **wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Stelara zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka.
- **Jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na lateks lub po wstrzyknięciu leku Stelara** - opakowanie tego produktu leczniczego zawiera gumę lateksową, która może powodować ciężkie reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych na lateks. Objawy reakcji alergicznej patrz punkt 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”
- **stosowaniu wszelkich innych rodzajów terapii łuszczycy** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą obniżać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko wystąpienia chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **leczeniu kiedykolwiek alergii zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek Stelara wpływa na ten rodzaj terapii.
- **Jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Stelara należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci i młodzież

Lek Stelara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat), ponieważ jego działanie w tej grupie wiekowej nie zostało zbadane.

Inne leki, szczepionki i lek Stelara

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:

- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Stelara nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek.

Ciąża i karmienie piersią

Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Stelara:

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że jest w ciąży lub planuje ciążę. Skutki stosowania leku u kobiet w ciąży nie są znane. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i powinna stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Stelara oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Stelara.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Stelara może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

3. Jak stosować lek STELARA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy upewnić się, że zostały uzgodnione z lekarzem terminów wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Stelara należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Stelara jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

- Zalecana dawka początkowa leku wynosi 45 mg ustekinumabu. Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg mogą otrzymywać dawkę wynoszącą 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek Stelara

Lek Stelara jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Stelara może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Stelara. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Stelara.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Stelara, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Stelara

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Stelara, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Stelara

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Stelara

Przerwanie stosowania leku Stelara nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku łuszczyca może pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest łagodna do umiarkowana. Jednakże u niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia, więc należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym natychmiast jak zauważy się którykolwiek z tych objawów.

Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących lek Stelara (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób). Objawy obejmują:

- problemy z oddychaniem lub połykaniem
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy
- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła

Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować o nie rozpoczynaniu ponownie stosowania leku Stelara.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia, więc należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym natychmiast jak zauważy się którykolwiek z tych objawów.

Lek Stelara może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń, a niektóre zakażenia mogą być ciężkie.

U osób stosujących lek Stelara:

- Zakażenia nosa i gardła są bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej jest częste (może wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki na skórze z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób).

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Stelara. Obejmują one:

- gorączkę, objawy jak w grypie, nocne poty
- uczucie zmęczenia lub duszności; nieprzemijający kaszel
- ucieploną, zaczerwienioną i bolesną skórę lub bolesną wysypkę na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunkę.

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego w razie stwierdzenia któregoś z tych objawów. Także należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o nie stosowaniu leku Stelara do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach które mogą się zainfekować.

Gruźlica - należy poinformować lekarza o przebytej gruźlicy (TB).

Ponadto należy powiadomić lekarza o wszelkich niedawnych możliwych kontaktach z osobą chorą na gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara lekarz zbada, czy pacjent nie jest chory na gruźlicę oraz zleci wykonanie testów wykrywających tę chorobę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Należy powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy, o wszelkich niedawnych możliwych kontaktach z osobą chorą na gruźlicę, lub jeśli pacjent ma wątpliwości.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- Biegunka
- Depresja
- Uczucie zmęczenia
- Zawroty głowy
- Ból głowy
- Świąd
- Ból pleców, mięśni lub stawów
- Ból gardła, uczucie zatkania lub niedrożność jamy nosowej
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):

- Ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienia, zasinienie oraz podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób):

- Opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzonego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek STELARA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawkę z lekiem Stelara nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn jest przebarwiony, zmatowiały lub można dostrzec nieprawidłowe cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Stelara i co zawiera opakowanie”)
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu)
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte

Lek Stelara przeznaczony jest tylko do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego leku znajdujące się w ampułkostrzykawkach lub strzykawkach należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stelara

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Stelara i co zawiera opakowanie

Lek Stelara jest roztworem do wstrzykiwań przezroczystym do nieznacznie opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego. Roztwór może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Preparat jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml. Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Wytwórca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-510-919

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Polska

JANSSEN-CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
226 Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiāle Latvijā
Bauskas iela 58A-3
Rīga, LV 1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

România

Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 București - RO
Tel : +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

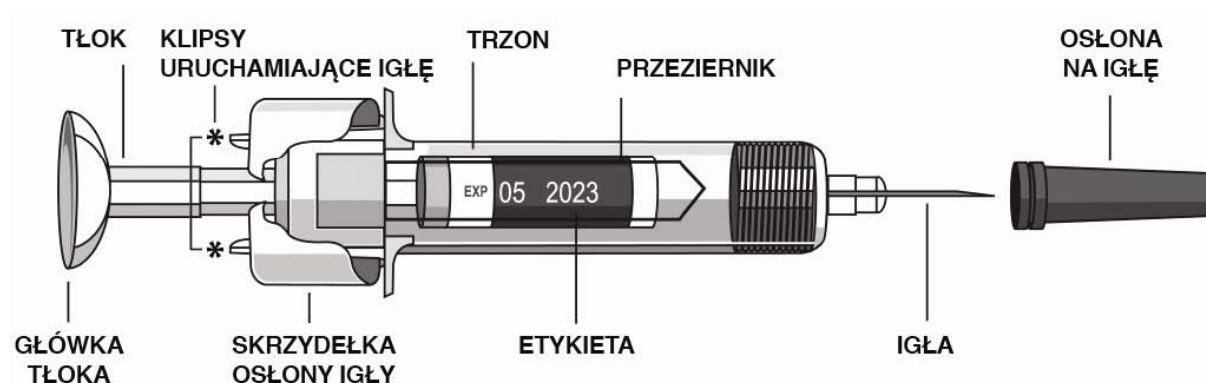
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Instrukcje dotyczące podawania leku

W początkowym okresie leczenia pacjentowi podczas pierwszego wstrzyknięcia pomaga pracownik służby zdrowia. Jednak, w porozumieniu z pacjentem lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Stelara. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony odnośnie sposobu wykonywania wstrzyknięcia leku Stelara. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

- Nie należy mieszać leku Stelara z innymi płynami do wstrzykiwań
- Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawkami zawierającymi lek Stelara. Energiczne wstrząsanie może spowodować uszkodzenie leku. Nie należy stosować leku w przypadku, gdy został on silnie wstrząśnięty.

Rycina1 pokazuje budowę ampułko-strzykawki.



Rycina 1

1. Należy sprawdzić liczbę ampułko-strzykawk i przygotować materiały:

Przygotowania do użycia ampułko-strzykawki

- Wyjąć ampułko-strzykawkę(i) z lodówki. Należy pozostawić ampułko-strzykawkę(i) bez opakowania na około pół godziny. Pozwoli to na uzyskanie przez roztwór temperatury odpowiedniej do wstrzyknięcia (temperatura pokojowa). Nie zdejmować osłonki igły przez ten czas
- Należy trzymać ampułko-strzykawkę(i) za jej trzon kierując osłoniętą igłę do góry
- Nie należy chwycić główki tłoka, tłoka, skrzydełek osłony igły czy osłony na igłę
- Nie należy nigdy pociągać za tłok
- Nie należy zdejmować osłony igły wcześniej niż instrukcja to zaleca
- Nie dotykać klipsów uruchamiających igłę (oznaczonych na rycinie 1 gwiazdką*), aby zapobiec przedwczesnemu zamknięciu igły w osłonie.

Należy sprawdzić ampułko-strzykawkę(i), aby upewnić się

- czy liczba ampułko-strzykawk i ich zawartość jest prawidłowa
 - Jeżeli wymagana dawka wynosi 45 mg, pacjent otrzyma jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 45 mg leku Stelara.
 - Jeżeli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma dwie ampułko-strzykawki zawierające 45 mg leku Stelara i konieczne będzie zrobienie dwóch zastrzyków. Pacjent powinien wybrać dwa odrębne miejsca do wykonania tych dwóch zastrzyków (np. jeden zastrzyk w prawe udo, a drugi w lewe udo) i zrobić zastrzyki jeden po drugim.
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy lek posiada aktualną datę ważności
- czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona
- czy roztwór w ampułko-strzykawce jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego (perłowego), bezbarwny do jasnożółtego
- czy roztwór w ampułko-strzykawce nie uległ przebarwieniu, zmętnieniu i nie zawiera żadnych nieprawidłowych cząstek

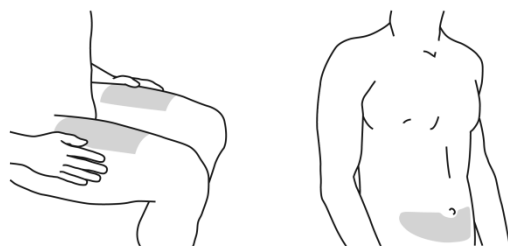
- czy roztwór w ampułkostrzykawce nie uległ zamrożeniu.

Należy zgromadzić wszystkie potrzebne przedmioty (gaziki do odkażania, waciki lub gaziki oraz pojemnik na zużyte igły i ostrza) oraz położyć je na oczyszczonej powierzchni.

2. Należy wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku:

Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz rycina 2)

- Stelara jest lekiem podawanym poprzez wstrzyknięcie pod powierzchnię skóry (podskórnie)
- Odpowiednimi miejscami do wstrzyknięcia są: górna część uda lub okolica brzuszna (brzuch) przynajmniej 5 cm od pępka
- Jeżeli to możliwe, nie należy dokonywać wstrzyknięć w obrębie obszarów skóry, które wykazują cechy łuszczycy
- Jeżeli wstrzyknięcie będzie wykonywać inna osoba, może również wybrać jako miejsce wstrzyknięcia górną część ramienia.



*Powierzchnie zaznaczone na szaro są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

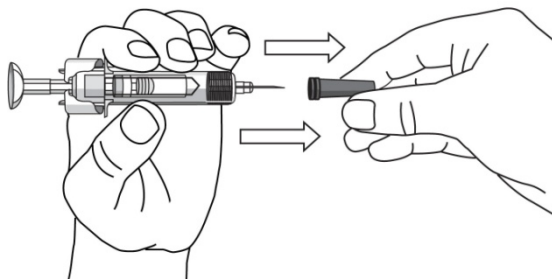
Rycina 2

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

- Należy dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- Nie należy dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia.

3. Usunąć osłonę z igły (patrz rycina 3):

- **Nie** należy zdejmować osłony igły do czasu, gdy pacjent będzie przygotowany do wstrzyknięcia leku
- Należy wziąć ampułko-strzykawkę, chwytając jedną ręką za trzon
- Zdjąć osłonę igły prostym ruchem i wyrzucić, nie dotykając tłoka



Rycina 3

- Można czasem zauważyć pęcherzyki powietrza w ampułko-strzykawce lub kroplę płynu na końcu igły. Jest to normalne i nie należy ich usuwać
- Nie dotykać igły palcami ani igłą innych przedmiotów

- Nie używać ampulko-strzykawki, jeśli upadła bez założonej osłony na igłę. Jeśli to się zdarzy, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty
- Należy wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu osłony na igłę.

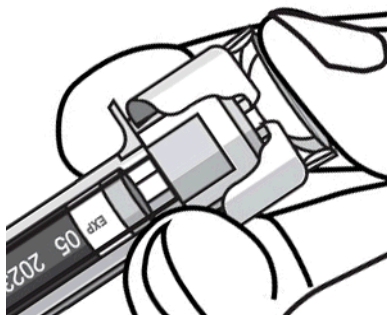
4. Należy wstrzyknąć dawkę leku:

- Należy chwycić ampulko-strzykawkę jedną ręką pomiędzy palcem środkowym a wskazującym oraz położyć kciuk na główce tłoka, a drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę pomiędzy kciukiem, a palcem wskazującym. Nie uciskać skóry zbyt mocno
- Nie należy nigdy pociągać za tłok
- Prostym, szybkim ruchem wprowadzić igłę w uchwyconą warstwę skóry, tak głęboko jak to możliwe (patrz Rycina 4)



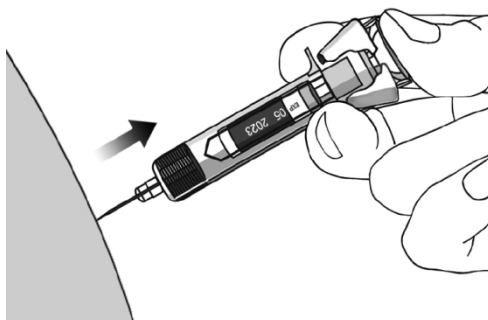
Rycina 4

- Wstrzyknąć całą ilość leku, naciskając tłok do momentu, aż główka tłoka znajdzie się całkowicie między skrzydełkami osłony igły (patrz rycina 5)



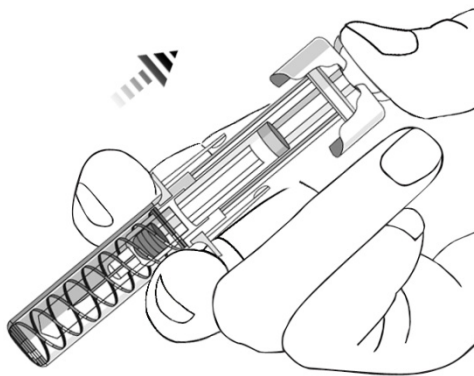
Rycina 5

- Gdy tłok został wciśnięty do końca, należy utrzymując nacisk na główkę tłoka wyjąć igłę i puścić skórę (patrz Rycina 6)



Rycina 6

- Powoli zdejmować kciuk z główki tłoka, aby pozwolić pustej strzykawce przesunąć się do góry aż cała igła schowa się w osłonie, tak jak to pokazuje Rycina 7:



Rycina 7

5. Po wstrzyknięciu:

- Ucisnąć przez kilka sekund miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika do odkażania.
- Może wypłynąć niewielka ilość krwi lub płynu z miejsca wstrzyknięcia. Jest to normalne.
- Można ucisnąć watą lub gazikiem miejsce wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund.
- Nie wolno pocierać skóry. Można zakleić miejsce wstrzyknięcia niewielkim plasterm samoprzylepnym, jeśli to konieczne.

6. Usuwanie:

- Zużyte strzykawki należy umieścić w pojemniku odpornym na przedziurawienie, takim jak pojemnik na zużyte igły i ostrza (Rycina 8). Nigdy nie używać ponownie strzykawkę, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych. Pojemnika należy pozbyć się zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Odkazające waciki oraz inne przedmioty mogą zostać wyrzucone do śmietnika.



Rycina 8

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

STELARA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce *Ustekinumab*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Stelara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Stelara
3. Jak stosować lek Stelara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stelara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek STELARA i w jakim celu się go stosuje

Stelara zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne.

Przeciwciała monoklonalne są cząsteczkami białkowymi, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Stelara należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

Lek Stelara jest stosowany w leczeniu choroby skóry zwanej „łuszczycą plackowatą”. Choroba ta powoduje stan zapalny skóry i paznokci. Lek Stelara zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Stelara jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować innych leków (w tym cyklosporyny i metotreksatu) i fototerapii, lub nie uzyskano u nich odpowiedzi klinicznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku STELARA

Kiedy nie stosować leku Stelara:

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Co zawiera lek Stelara”).
- **jeśli u pacjenta występuje zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie (patrz punkt 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”).

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którykolwiek z powyższych czynników dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Stelara.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz dokona oceny stanu zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien

upewnić się, że poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach przed rozpoczęciem każdego leczenia.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Stelara może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Stelara. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”).

Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara należy powiedzieć lekarzowi:

- **wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Stelara zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka.
- **Jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na lateks lub po wstrzyknięciu leku Stelara** - opakowanie tego produktu leczniczego zawiera gumę lateksową, która może powodować ciężkie reakcje uczuleniowe u osób wrażliwych na lateks. Objawy reakcji alergicznej patrz punkt 4 „Uwaga na ciężkie działania niepożądane”
- **stosowaniu wszelkich innych rodzajów terapii łuszczycy** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą obniżać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko wystąpienia chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **leczeniu kiedykolwiek alergii zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek Stelara wpływa na ten rodzaj terapii.
- **Jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Stelara należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci i młodzież

Lek Stelara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat), ponieważ jego działanie w tej grupie wiekowej nie zostało zbadane.

Inne leki, szczepionki i lek Stelara

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:

- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Stelara nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek.

Ciąża i karmienie piersią

Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Stelara:

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że jest w ciąży lub planuje ciążę. Skutki stosowania leku u kobiet w ciąży nie są znane. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i powinna stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Stelara oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Stelara.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Stelara może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

3. Jak stosować lek STELARA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy upewnić się, że zostały uzgodnione z lekarzem kwestie terminów wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Stelara należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Stelara jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

- Zalecana dawka początkowa leku wynosi 45 mg ustekinumabu. Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg mogą otrzymywać dawkę wynoszącą 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek Stelara

Lek Stelara jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Stelara może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Stelara. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Stelara.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Stelara, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Stelara

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Stelara, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Stelara

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Stelara

Przerwanie stosowania leku Stelara nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku łuszczyca może pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest łagodna do umiarkowana. Jednakże u niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia, więc należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym natychmiast jak zauważy się którykolwiek z tych objawów.

Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących lek Stelara (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób). Objawy obejmują:

- problemy z oddychaniem lub połykaniem
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy
- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła

Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić u

mniej niż 1 na 10 osób).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować o nie rozpoczynaniu ponownie stosowania leku Stelara.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia, więc należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym natychmiast jak zauważy się którykolwiek z tych objawów.

Lek Stelara może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń, a niektóre zakażenia mogą być ciężkie.

U osób stosujących lek Stelara:

- Zakażenia nosa i gardła są bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).
- Zapalenie tkanki podskórnej jest częste (może wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób).
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki na skórze z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób).

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Stelara. Obejmują one:

- gorączkę, objawy jak w grypie, nocne poty
- uczucie zmęczenia lub duszności; nieprzemijający kaszel
- ucieploną, zaczerwienioną i bolesną skórę lub bolesną wysypkę na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunkę.

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego w razie stwierdzenia któregoś z tych objawów. Także należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o nie stosowaniu leku Stelara do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach które mogą się zainfekować.

Gruźlica - należy poinformować lekarza o przebytej gruźlicy (TB).

Ponadto należy powiadomić lekarza o wszelkich niedawnych możliwych kontaktach z osobą chorą na gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Stelara lekarz zbada, czy pacjent nie jest chory na gruźlicę oraz zleci wykonanie testów wykrywających tę chorobę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Należy powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy, o wszelkich niedawnych możliwych kontaktach z osobą chorą na gruźlicę, lub jeśli pacjent ma wątpliwości.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- Biegunka
- Depresja
- Uczucie zmęczenia
- Zawroty głowy
- Ból głowy
- Świąd
- Ból pleców, mięśni lub stawów
- Ból gardła, uczucie zatkania lub niedrożność jamy nosowej
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):

- Ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienia, zasinienie oraz podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób):

- Opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek STELARA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawek z lekiem Stelara nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: “EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn jest przebarwiony, zmatowiały lub można dostrzec nieprawidłowe cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Stelara i co zawiera opakowanie”)
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu)
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte

Lek Stelara przeznaczony jest tylko do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego leku znajdujące się w ampułkostrzykawkach lub strzykawkach należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stelara

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Stelara i co zawiera opakowanie

Lek Stelara jest roztworem do wstrzykiwań przezroczystym do nieznacznie opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego. Roztwór może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Preparat jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml. Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Wytwórca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-510-919

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Polska

JANSSEN-CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
226 Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiale Latvija
Bauskas iela 58A-3
Rīga, LV 1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 București - RO
Tel : +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

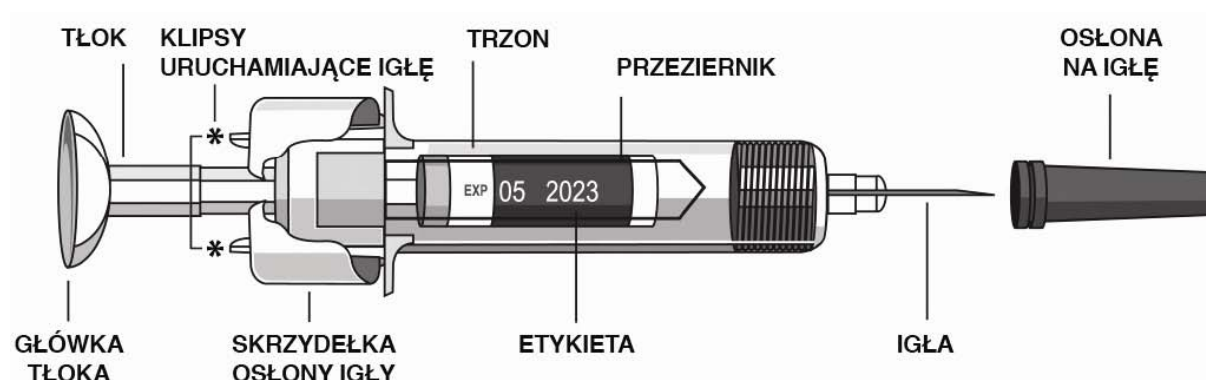
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Instrukcje dotyczące podawania leku

W początkowym okresie leczenia pacjentowi podczas pierwszego wstrzyknięcia pomaga pracownik służby zdrowia. Jednak, w porozumieniu z pacjentem lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Stelara. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony odnośnie sposobu wykonywania wstrzyknięcia leku Stelara. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

- Nie należy mieszać leku Stelara z innymi płynami do wstrzykiwań
- Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawkami zawierającymi lek Stelara. Energiczne wstrząsanie może spowodować uszkodzenie leku. Nie należy stosować leku w przypadku, gdy został on silnie wstrząśnięty.

Rycina1 pokazuje budowę ampułko-strzykawki.



Rycina 1

1. Należy sprawdzić liczbę ampułko-strzykawk i przygotować materiały:

Przygotowania do użycia ampułko-strzykawki

- Wyjąć ampułko-strzykawkę(i) z lodówki. Należy pozostawić ampułko-strzykawkę(i) bez opakowania na około pół godziny. Pozwoli to na uzyskanie przez roztwór temperatury odpowiedniej do wstrzyknięcia (temperatura pokojowa). Nie zdejmować osłonki igły przez ten czas
- Należy trzymać ampułko-strzykawkę(i) za jej trzon kierując osłoniętą igłą do góry
- Nie należy chwycić główki tłoka, tłoka, skrzydełek osłony igły czy osłony na igłę
- Nie należy nigdy pociągać za tłok
- Nie należy zdejmować osłony igły wcześniej niż instrukcja to zaleca
- Nie dotykać klipsów uruchamiających igłę (oznaczonych na rycinie 1 gwiazdką*), aby zapobiec przedwczesnemu zamknięciu igły w osłonie.

Należy sprawdzić ampułko-strzykawkę(i), aby upewnić się

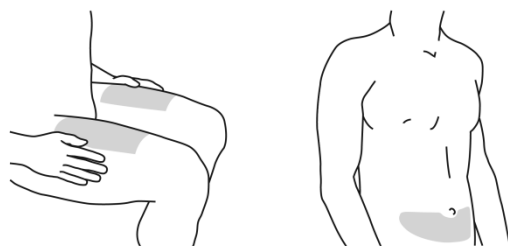
- czy liczba ampułko-strzykawk i ich zawartość jest prawidłowa
 - Jeżeli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 90 mg leku Stelara.
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy lek posiada aktualną datę ważności
- czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona
- czy roztwór w ampułko-strzykawce jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego (perłowego), bezbarwny do jasnożółtego
- czy roztwór w ampułko-strzykawce nie uległ przebarwieniu, zmętnieniu i nie zawiera żadnych nieprawidłowych cząstek
- czy roztwór w ampułkostrzykawce nie uległ zamrożeniu.

Należy zgromadzić wszystkie potrzebne przedmioty (gaziki do odkażania, waciki lub gaziki oraz pojemnik na zużyte igły i ostrza) oraz położyć je na oczyszczonej powierzchni.

2. Należy wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku:

Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz rycina 2)

- Stelara jest lekiem podawanym poprzez wstrzyknięcie pod powierzchnię skóry (podskórnie)
- Odpowiednimi miejscami do wstrzyknięcia są: górna część uda lub okolica brzuszna (brzuch) przynajmniej 5 cm od pępka
- Jeżeli to możliwe, nie należy dokonywać wstrzyknięć w obrębie obszarów skóry, które wykazują cechy łuszczycy
- Jeżeli wstrzyknięcie będzie wykonywać inna osoba, może również wybrać jako miejsce wstrzyknięcia górną część ramienia.



*Powierzchnie zaznaczone na szaro są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

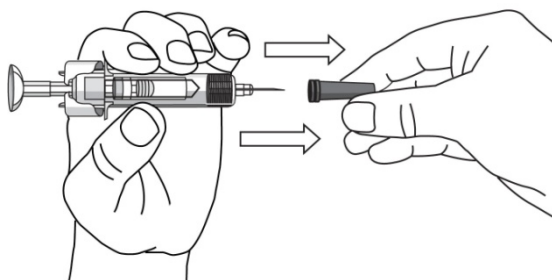
Rycina 2

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

- Należy dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- Nie należy dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia.

3. Usunąć osłonę z igły (patrz rycina 3):

- **Nie** należy zdejmować osłony igły do czasu, gdy pacjent będzie przygotowany i do wstrzyknięcia leku
- Należy wziąć ampułko-strzykawkę, chwytając jedną ręką za trzon
- Zdjąć osłonę igły prostym ruchem i wyrzucić, nie dotykając tłoka



Rycina 3

- Można czasem zauważyć pęcherzyki powietrza w ampułko-strzykawce lub kroplę płynu na końcu igły. Jest to normalne i nie należy ich usuwać
- Nie dotykać igły palcami, ani igłą innych przedmiotów
- Nie używać ampułko-strzykawki jeśli upadła bez założonej osłony na igłę. Jeśli to się zdarzy należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty
- Należy wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu osłony na igłę.

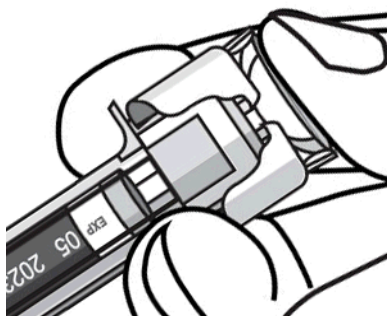
4. Należy wstrzyknąć dawkę leku:

- Należy chwycić ampułko-strzykawkę jedną ręką pomiędzy palcem środkowym a wskazującym oraz położyć kciuk na główce tłoka, a drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę pomiędzy kciukiem, a palcem wskazującym. Nie uciskać skóry zbyt mocno
- Nie należy nigdy pociągać za tłok
- Prostym, szybkim ruchem wprowadzić igłę w uchwyczoną warstwę skóry, tak głęboko jak to możliwe (patrz Rycina 4)



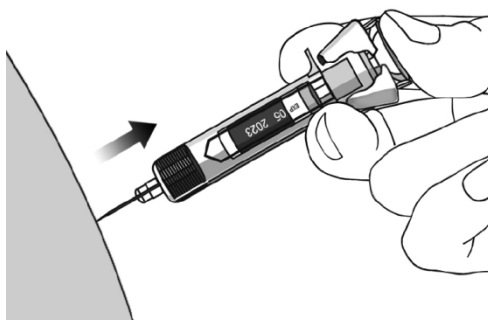
Rycina 4

- Wstrzyknąć całą ilość leku, naciskając tłok do momentu, aż główka tłoka znajdzie się całkowicie między skrzydełkami osłony igły (patrz rycina 5)



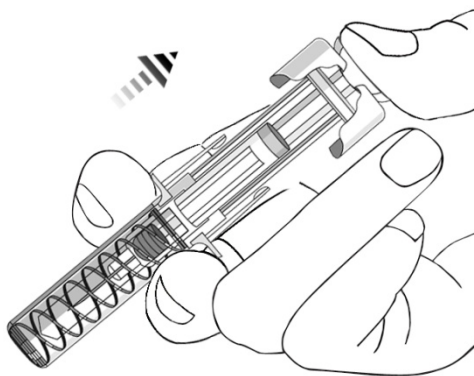
Rycina 5

- Gdy tłok został wciśnięty do końca, należy utrzymując nacisk na główkę tłoka wyjąć igłę i puścić skórę (patrz Rycina 6)



Rycina 6

- Powoli zdejmować kciuk z główki tłoka, aby pozwolić pustej strzykawce przesunąć się do góry aż cała igła schowa się w osłonie, tak jak to pokazuje Rycina 7:



Rycina 7

5. Po wstrzyknięciu:

- Ucisnąć przez kilka sekund miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika do odkażania.
- Może wypłynąć niewielka ilość krwi lub płynu z miejsca wstrzyknięcia. Jest to normalne.
- Można ucisnąć watą lub gazikiem miejsce wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund.
- Nie wolno pocierać skóry. Można zakleić miejsce wstrzyknięcia niewielkim plastrem samoprzylepnym, jeśli to konieczne.

6. Usuwanie:

- Zużyte strzykawki należy umieścić w pojemniku odpornym na przedziurawienie, takim jak pojemnik na zużyte igły i ostrza (Rycina 8). Nigdy nie używać ponownie strzykawek, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych. Pojemnika należy pozbyć się zgodnie z lokalnymi przepisami
- Odkazające waciki oraz inne przedmioty mogą zostać wyrzucone do śmietnika.



Rycina 8