

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Плаков псориазис

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) и ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) - терапия (вж. точка 5.1).

#### Псориатичен артрит (PsA)

STELARA, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

STELARA е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на псориазис или псориатичен артрит.

#### Дозировка

#### Плаков псориазис

Препоръчаната дозировка на STELARA е първоначална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са показали повлияване до 28 седмици след началото на лечението, трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

#### *Пациенти с телесно тегло > 100 kg*

За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези

пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg. (вж. точка 5.1, таблица 2)

#### Псориатичен артрит (PsA)

Препоръчаната дозировка на STELARA е начална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Не са провеждани проучвания със STELARA при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на STELARA при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

STELARA е за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място за инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите могат сами да си инжектират STELARA, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите трябва да получат инструкции да инжектират цялото количество STELARA съгласно указанията в листовката. Подробни указания за приложение са дадени в листовката.

За по-нататъшни инструкции за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При проведените клинични проучвания се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи STELARA (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със STELARA пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. STELARA не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на STELARA. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена

преди началото на лечение със STELARA при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи STELARA, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и STELARA не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

#### Злокачествени заболявания

Имуносупресорите като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали STELARA в клинични проучвания, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на STELARA. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на немеланомен рак на кожата (вж. точка 4.8).

#### Реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на STELARA трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

#### Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със STELARA. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи STELARA. Лечението със STELARA трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за едновременната употреба на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Пациентите, които употребяват STELARA, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със STELARA не потиска хуморалния имуноен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

#### Едновременна имуносупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително и биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориаитичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имуносупресори и STELARA или при преминаването към лечение с други биологични имуносупресори (вж. точка 4.5).

### Имуноterapia

STELARA не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имуноterapia за алергии. Не е известно дали STELARA може да се отрази на имуноterapia при алергии.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)*

Не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-възрастни, които получават STELARA, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-възрастни обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно със STELARA (вж. точка 4.4).

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора. При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза III, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на MTX, НСПВС и перорални кортикостероиди, или предшестваща експозиция на анти-TNFα средства, при пациенти с псориазисен артрит.

Резултатите от проучване *in vitro* не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

### Бременност

Липсват данни от употребата на устекинумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на STELARA по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали устекинумаб се екскретира в човешката кърма. Проучванията при животни показват, че устекинумаб се екскретира в малки количества в кърмата. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението или да

се преустанови терапията със STELARA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със STELARA за жената.

#### Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Stelara повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 5%) в контролираните периоди от клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит с устекинумаб са назофарингит, главоболие и инфекция на горните дихателни пътища. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за STELARA, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб в 7 контролирани фаза 2 и фаза 3 проучвания върху 4 031 пациенти с псориазис и/или псориаатичен артрит, от които 3 106 са експонирани за най-малко 6 месеца, 1 482 – за най-малко 4 години, а 838 експонирани за най-малко 5 години.

В таблица 1 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органи класове и честота съгласно следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Списък на нежелани реакции

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота: Нежелани реакции</b>
Инфекции и инфестации	Чести: дентални инфекции, инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит Нечести: целулит, херпес зостер, вирусни инфекции на горните дихателни пътища
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замаяване, главоболие Нечести: лицева парализа

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване подуване и сърбеж)

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис и/или псориаатичен артрит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на клиничните проучвания при пациенти с псориазис и при пациенти с псориаатичен артрит, процентът на инфекциите е 1,27 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,17 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са 0,01 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (5 сериозни инфекции за 616 пациентогодини проследяване), и 0,01 – при пациенти, лекувани с плацебо (4 сериозни инфекции за 287 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, представляващи 9 548 пациентогодини експозиция при 4 031 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,0 година; 3,2 години за проучванията при псориазис и 0,5 години за проучванията при псориаатичен артрит. Процентът на инфекциите е 0,87 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,01 за пациентогодина проследяване (104 сериозни инфекции за 9 548 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително дивертикулит, целулит, пневмония, апендицит, холецистит и сепсис.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

##### Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,16 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 615 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,35 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 287 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,65 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 615 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,70 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 287 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, представляващи 9 548 пациентогодини експозиция при 4 031 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,0 година; 3,2 години за проучванията при псориазис и 0,5 години за проучванията при псориаатичен артрит. Злокачествени заболявания, с

изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 54 пациенти за 9 530 пациентогодини на проследяване (честота от 0,57 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизиран коефициент на честота = 0,93 [95% доверителен интервал: 0,70, 1,22], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,51 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (49 пациенти за 9 515 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (4:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

#### Реакции на свръхчувствителност

В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит на устекинумаб обрив и уртикария са наблюдавани при < 1% от пациентите (вж. точка 4.4).

#### Имуногенност

Приблизително 6% от пациентите, лекувани с устекинумаб в клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, са развили антитела срещу устекинумаб, които като цяло са с нисък титър. Не се наблюдава очевидна връзка между образуването на антитела към устекинумаб и развитието на реакции на мястото на инжектиране. Повечето пациенти с позитивен резултат за антитела срещу устекинумаб са имали неутрализиращи антитела. Ефикасността е била по-ниска при пациенти с позитивен резултат за антитела срещу устекинумаб, но наличността на антитела не е изключвала клинично повлияване.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваша дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

#### Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешки цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медираната цитотоксичност на



клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуномедиирани заболявания като псориазис и псориаичен артрит.

Чрез свързване на общата субединица р40 на IL-12 и IL-23, устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис и псориаичен артрит чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

### Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) пациентите, лекувани със STELARA за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от пациентите, лекувани със STELARA и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

### Клинична ефикасност

#### Плаков псориазис

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, МТХ или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за област и тежест на псориазис (PASI) (подобрене по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията със STELARA в първоначалната си схема на дозиране, след като подобренето им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (АССЕРТ) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга

системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скората на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво  $\geq 20$  и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (DLQI) в границите от 10 до 12. Близко една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориазисен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 2 и 3).

Таблица 2. Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Проучване при псориазис 1</b>					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ <sup>б</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти $> 100$ kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Проучване при псориазис 2</b>					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)

Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ <sup>б</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

<sup>a</sup> p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (PBO)

<sup>б</sup> ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 3 Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (ACCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
ООЛ <sup>б</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

<sup>a</sup> p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

<sup>б</sup> p = 0,012 за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението (p < 0,001). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1<sup>вата</sup> година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) (p < 0,001). На 18<sup>тия</sup> месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3<sup>та</sup> година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На 5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на ≥ 50% подобрение по

PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрене спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. Подобрието се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрене се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобренията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (HADS) и въпросникът за работни ограничения (WLQ) също показват значително подобрене във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

### Псориатичен артрит (PsA)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA ( $\geq 5$  подути стави и  $\geq 5$  болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX ( $\leq 25$  mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF) $\alpha$ . В проучване 2, 58% от пациентите са били лекувани с анти-TNF $\alpha$  средство, като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNF $\alpha$  лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

### *Признаци и симптоми*

Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на Седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на Седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 4 по-долу.

Таблица 4 Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на Седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			Проучване при псориатичен артрит 2		
	Плацебо	45 mg	90 mg	Плацебо	45 mg	90 mg
<b>Брой рандомизирани пациенти</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>

ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA <sup>d</sup>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Брой пациенти <math>\leq 100</math> kg</b>	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA <sup>d</sup>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Брой пациенти <math>&gt; 100</math> kg</b>	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA <sup>d</sup>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> Брой пациенти с  $\geq 3\%$  BSA засегната псориаатична кожа на изходно ниво

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрение в скората по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозираш спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на Седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават едновременно МТХ. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNF $\alpha$  средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на Седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на Седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; p < 0,05).

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при Проучване 1 се наблюдава значимо подобрение в скоростта за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на Седмица 24. В Проучване 2 се наблюдава значимо подобрение в скората за ентезит

и числено подобрене в скората за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg ( $p = NS$ ), в сравнение с плацебо на Седмица 24.

#### *Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот*

Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрене на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на Седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо  $\geq 0,3$  подобрене на HAQ-DI скората спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Има значително подобрене в DLQI скоровете при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. В PsA Проучване 2 има значително подобрене в скоровете за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрене на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при умерен до тежък плаков псориазис и ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация ( $t_{max}$ ) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата  $t_{max}$  на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

#### Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза ( $V_z$ ) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

#### Биотрансформация

Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

#### Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ( $t_{1/2}$ ) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис и/или псориазисен артрит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориазисен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

#### Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб ( $C_{max}$  и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата

между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

#### Единична срещу многократна доза

Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. Стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21 µg/ml и 0,26 µg/ml (45 mg) и между 0,47 µg/ml и 0,49 µg/ml (90 mg) при пациенти с псориазис. Няма очевидно натрупване в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

#### Влияние на теглото върху фармакокинетиката

В проведен популяционен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на минималните серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло (≤ 100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популяционен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис и артрит.

#### Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис от азиатски и неазиатски произход.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

#### Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на изпитванията за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за анти тяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
L-хистидин  
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml разтвор във флакон от стъкло тип I 2 ml, затворен със запушалка от бутилова гума с покритие.  
STELARA се разпространява в опаковка по 1 флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Разтворът във флакона със STELARA не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако в него се забелязват твърди чужди частици. Преди прилагане, STELARA трябва да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни инструкции за употреба са предоставени в листовката за пациента.

STELARA не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал във флакона и спринцовката, не трябва да се използва. Stelara се доставя като стерилен флакон за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/494/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 90 mg инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон употреба съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Плаков псориазис

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) и ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) - терапия (вж. точка 5.1).

#### Псориатичен артрит (PsA)

STELARA, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

STELARA е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на псориазис или псориатичен артрит.

#### Дозировка

#### Плаков псориазис

Препоръчаната дозировка на STELARA е първоначална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са показали повлияване до 28 седмици след началото на лечението, трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

#### *Пациенти с телесно тегло > 100 kg*

За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези

пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg. (вж. Точка 5.1, таблица 2)

#### Псориатичен артрит (PsA)

Препоръчаната дозировка на STELARA е начална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Не са провеждани проучвания със STELARA при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на STELARA при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

STELARA е за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място за инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите могат сами да си инжектират STELARA, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите трябва да получат инструкции да инжектират цялото количество STELARA съгласно указанията в листовката. Подробни указания за приложение са дадени в листовката.

За по-нататъшни инструкции за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При проведените клинични проучвания се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи STELARA (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със STELARA пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. STELARA не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на STELARA. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена

преди началото на лечение със STELARA при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи STELARA, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и STELARA не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

#### Злокачествени заболявания

Имуносупресорите като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали STELARA в клинични проучвания, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на STELARA. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на немеланомен рак на кожата (вж. точка 4.8).

#### Реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на STELARA трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

#### Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със STELARA. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи STELARA. Лечението със STELARA трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за едновременната употреба на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Пациентите, които употребяват STELARA, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със STELARA не потиска хуморалния имуноен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

#### Едновременна имуносупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително и биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориаитичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имуносупресори и STELARA или при преминаването към лечение с други биологични имуносупресори (вж. точка 4.5).

### Имуноterapia

STELARA не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имуноterapia за алергии. Не е известно дали STELARA може да се отрази на имуноterapia при алергии.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)*

Не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-възрастни, които получават STELARA, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-възрастни обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно със STELARA (вж. точка 4.4).

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора. При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза III, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на MTX, НСПВС и перорални кортикостероиди, или предшестваща експозиция на анти-TNFα средства, при пациенти с псориазисен артрит.

Резултатите от проучване *in vitro* не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

### Бременност

Липсват данни от употребата на устекинумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на STELARA по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали устекинумаб се екскретира в човешката кърма. Проучванията при животни показват, че устекинумаб се екскретира в малки количества в кърмата. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението или да

се преустанови терапията със STELARA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със STELARA за жената.

#### Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Stelara повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 5%) в контролираните периоди от клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит с устекинумаб са назофарингит, главоболие и инфекция на горните дихателни пътища. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за STELARA, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб в 7 контролирани фаза 2 и фаза 3 проучвания върху 4 031 пациенти с псориазис и/или псориаатичен артрит, от които 3 106 са експонирани за най-малко 6 месеца, 1 482 – за най-малко 4 години, а 838 експонирани за най-малко 5 години.

В таблица 1 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органи класове и честота съгласно следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Списък на нежелани реакции

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота: Нежелани реакции</b>
Инфекции и инфестации	Чести: дентални инфекции, инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит Нечести: целулит, херпес зостер, вирусни инфекции на горните дихателни пътища
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замаяване, главоболие Нечести: лицева парализа

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж)

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис и/ или псориаатичен артрит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на клиничните проучвания при пациенти с псориазис и при пациенти с псориаатичен артрит, процентът на инфекциите е 1,27 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,17 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са 0,01 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (5 сериозни инфекции за 616 пациентогодини проследяване), и 0,01 – при пациенти, лекувани с плацебо (4 сериозни инфекции за 287 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, представляващи 9 548 пациентогодини експозиция при 4 031 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,0 година; 3,2 години за проучванията при псориазис и 0,5 години за проучванията при псориаатичен артрит. Процентът на инфекциите е 0,87 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,01 за пациентогодина проследяване (104 сериозни инфекции за 9 548 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително дивертикулит, целулит, пневмония, апендицит, холецистит и сепсис.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

##### Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,16 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 615 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,35 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 287 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,65 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 615 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,70 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 287 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, представляващи 9 548 пациентогодини експозиция при 4 031 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,0 година; 3,2 години за проучванията при псориазис и 0,5 години за проучванията при псориаатичен артрит. Злокачествени заболявания, с

изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 54 пациенти за 9 530 пациентогодини на проследяване (честота от 0,57 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизиран коефициент на честота = 0,93 [95% доверителен интервал:0,70,1,22], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,51 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (47 пациенти за 9 515 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (4:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

#### Реакции на свръхчувствителност

В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориаичен артрит на устекинумаб обрив и уртикария са наблюдавани при < 1% от пациентите (вж. точка 4.4).

#### Имуногенност

Приблизително 6% от пациентите, лекувани с устекинумаб в клинични проучвания при псориазис и псориаичен артрит, са развили антитела срещу устекинумаб, които като цяло са с нисък титър. Не се наблюдава очевидна връзка между образуването на антитела към устекинумаб и развитието на реакции на мястото на инжектиране. Повечето пациенти с позитивен резултат за антитела срещу устекинумаб са имали неутрализиращи антитела. Ефикасността е била по-ниска при пациенти с позитивен резултат за антитела срещу устекинумаб, но наличността на антитела не е изключвала клинично повлияване.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваша дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

#### Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешки цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медираната цитотоксичност на



клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + T клетките към T 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на T 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуномедирирани заболявания като псориазис и псориаичен артрит.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23, устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис и псориаичен артрит чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

### Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) пациентите, лекувани със STELARA за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от пациентите, лекувани със STELARA и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

### Клинична ефикасност

#### Плаков псориазис

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, МТХ или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за област и тежест на псориазис (PASI) (подобрене по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията със STELARA в първоначалната си схема на дозиране, след като подобренето им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (АССЕРТ) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга

системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скората на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво  $\geq 20$  и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (DLQI) в границите от 10 до 12. Близко една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориазисен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 2 и 3).

Таблица 2. Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Проучване при псориазис 1</b>					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ <sup>б</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти $> 100$ kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Проучване при псориазис 2</b>					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)

Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ <sup>b</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

<sup>a</sup> p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (PBO)

<sup>b</sup> ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 3 Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (ACCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
ООЛ <sup>b</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

<sup>a</sup> p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

<sup>b</sup> p = 0,012 за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението (p < 0,001). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1<sup>-вата</sup> година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) (p < 0,001). На 18<sup>-тия</sup> месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3<sup>-та</sup> година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На 5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на ≥ 50% подобрение по

PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрене спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. Подобрието се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрене се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобренията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (HADS) и въпросникът за работни ограничения (WLQ) също показват значително подобрене във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

### Псориатичен артрит (PsA)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA ( $\geq 5$  подути стави и  $\geq 5$  болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX ( $\leq 25$  mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF) $\alpha$ . В проучване 2, 58% от пациентите са били лекувани с анти-TNF $\alpha$  средство, като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNF $\alpha$  лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

### *Признаци и симптоми*

Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на Седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на Седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 4 по-долу.

Таблица 4 Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на Седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			Проучване при псориатичен артрит 2		
	Плацебо	45 mg	90 mg	Плацебо	45 mg	90 mg
<b>Брой рандомизирани пациенти</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>

ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA <sup>d</sup>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Брой пациенти <math>\leq 100</math> kg</b>	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA <sup>d</sup>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Брой пациенти <math>&gt; 100</math> kg</b>	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA <sup>d</sup>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> Брой пациенти с  $\geq 3\%$  BSA засегната псориаатична кожа на изходно ниво

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрение в скората по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозираш спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на Седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават едновременно МТХ. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNF $\alpha$  средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на Седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на Седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; p < 0,05).

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при Проучване 1 се наблюдава значимо подобрение в скоростта за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на Седмица 24. В Проучване 2 се наблюдава значимо подобрение в скората за ентезит

и числено подобрене в скората за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg ( $p = NS$ ), в сравнение с плацебо на Седмица 24.

#### *Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот*

Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрене на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на Седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо  $\geq 0,3$  подобрене на HAQ-DI скората спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Има значително подобрене в DLQI скоровете при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. В PsA Проучване 2 има значително подобрене в скоровете за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрене на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при умерен до тежък плаков псориазис и ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация ( $t_{max}$ ) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата  $t_{max}$  на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

### Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза ( $V_z$ ) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

### Биотрансформация

Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

### Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ( $t_{1/2}$ ) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис и/или псориазисен артрит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориазисен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

### Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб ( $C_{max}$  и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата

между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

#### Единична срещу многократна доза

Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. Стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21 µg/ml и 0,26 µg/ml (45 mg) и между 0,47 µg/ml и 0,49 µg/ml (90 mg) при пациенти с псориазис. Няма очевидно натрупване в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

#### Влияние на теглото върху фармакокинетиката

В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на минимални серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло (≤ 100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис и артрит.

#### Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис от азиатски и неазиатски произход.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

#### Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на изпитванията за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за анти тяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
L-хистидин  
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

1 ml разтвор във флакон от стъкло тип I 2 ml, затворен със запушалка от бутилова гума с покритие.  
STELARA се разпространява в опаковка по 1 флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Разтворът във флакона със STELARA не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е променен цвят или мътен или ако в него се забелязват твърди чужди частици. Преди прилагане STELARA трябва да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни инструкции за употреба са предоставени в листовката за пациента.

STELARA не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал във флакона и спринцовката, не трябва да се използва. Stelara се доставя като стерилен флакон за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/494/002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Плаков псориазис

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) и ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) - терапия (вж. точка 5.1).

#### Псориатичен артрит (PsA)

STELARA, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

STELARA е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на псориазис или псориатичен артрит.

#### Дозировка

#### Плаков псориазис

Препоръчаната дозировка на STELARA е първоначална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са показали повлияване до 28 седмици след началото на лечението, трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

#### *Пациенти с телесно тегло > 100 kg*

За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези

пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg. (вж. точка 5.1, таблица 2)

#### Псориатичен артрит (PsA)

Препоръчаната дозировка на STELARA е начална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Не са провеждани проучвания със STELARA при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на STELARA при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

STELARA е за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място за инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите могат сами да си инжектират STELARA, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите трябва да получат инструкции да инжектират цялото количество STELARA съгласно указанията в листовката. Подробни указания за приложение са дадени в листовката.

За по-нататъшни инструкции за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При проведените клинични проучвания се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи STELARA (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със STELARA пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. STELARA не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на STELARA. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена

преди началото на лечение със STELARA при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи STELARA, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и STELARA не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

#### Злокачествени заболявания

Имуносупресори, като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали STELARA в клинични проучвания, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на STELARA. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на немеланомен рак на кожата (вж. точка 4.8).

#### Реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на STELARA трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

#### *Чувствителност към латекс*

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка е изработена от суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции при лица, чувствителни към латекс.

#### Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със STELARA. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи STELARA. Лечението със STELARA трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за едновременната употреба на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Пациентите, които употребяват STELARA, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със STELARA не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

#### Едновременна имуносупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително и биологични продукти или фототерапия. При

проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имunosупресори и STELARA или при преминаването към лечение с други биологични имunosупресори (вж. точка 4.5).

#### Имунотерапия

STELARA не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали STELARA може да се отрази на имунотерапията при алергии.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-възрастни, които получават STELARA, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-възрастни обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно със STELARA (вж. точка 4.4).

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора. При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза III, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти ( $> 5\%$  от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на MTX, НСПВС и перорални кортикостероиди, или предшестваща експозиция на анти-TNF $\alpha$  средства, при пациенти с псориатичен артрит.

Резултатите от проучване *in vitro* не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имunosупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

##### Бременност

Липсват данни от употребата на устекинумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на STELARA по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали устекинумаб се екскретира в човешката кърма. Проучванията при животни показват, че устекинумаб се екскретира в малки количества в кърмата. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението или да се преустанови терапията със STELARA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със STELARA за жената.

#### Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Stelara повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 5%) в контролираните периоди от клиничните проучвания при псориазис и псориаичен артрит с устекинумаб са назофарингит, главоболие и инфекция на горните дихателни пътища. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за STELARA, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб в 7 контролирани фаза 2 и фаза 3 проучвания върху 4 031 пациенти с псориазис и/ или псориаичен артрит, от които 3 106 са експонирани за най-малко 6 месеца, 1 482 – за най-малко 4 години, а 838 експонирани за най-малко 5 години.

В таблица 1 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при псориазис и псориаичен артрит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органи класове и честота съгласно следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Списък на нежелани реакции

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота: Нежелани реакции</b>
Инфекции и инфестации	Чести: дентални инфекции, инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит Нечести: целулит, херпес зостер, вирусни инфекции на горните дихателни пътища
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: Сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия

Нарушения на нервната система	Чести: замайване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж)

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис и/или псориазичен артрит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на клиничните проучвания при пациенти с псориазис и при пациенти с псориазичен артрит, процентът на инфекциите е 1,27 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,17 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са 0,01 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (5 сериозни инфекции за 616 пациентогодини проследяване), и 0,01 – при пациенти, лекувани с плацебо (4 сериозни инфекции за 287 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис и псориазичен артрит, представляващи 9 548 пациентогодини експозиция при 4 031 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,0 година; 3,2 години за проучванията при псориазис и 0,5 години за проучванията при псориазичен артрит. Процентът на инфекциите е 0,87 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,01 за пациентогодина проследяване (104 сериозни инфекции за 9 548 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително дивертикулит, целулит, пневмония, апендицит, холецистит и сепсис.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

##### Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис и псориазичен артрит, честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,16 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 615 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,35 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 287 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,65 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 615 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,70 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 287 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис и псориаичен артрит, представляващи 9 548 пациентогодини експозиция при 4 031 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,0 година; 3,2 години за проучванията при псориазис и 0,5 години за проучванията при псориаичен артрит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 54 пациенти за 9 530 пациентогодини на проследяване (честота от 0,57 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизиран коефициент на честота = 0,93 [95% доверителен интервал: 0,70, 1,22], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,51 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (49 пациенти за 9 515 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (4:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

#### Реакции на свръхчувствителност

В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориаичен артрит на устекинумаб обрив и уртикария са наблюдавани < 1% от пациентите (вж. точка 4.4).

#### Имуногенност

Приблизително 6% от пациентите, лекувани с устекинумаб в клинични проучвания при псориазис и псориаичен артрит, са развили антитела срещу устекинумаб, които като цяло са с нисък титър. Не се наблюдава очевидна връзка между образуването на антитела към устекинумаб и развитието на реакции на мястото на инжектиране. Повечето пациенти с позитивен резултат за антитела срещу устекинумаб са имали неутрализиращи антитела. Ефикасността е била по-ниска при пациенти с позитивен резултат за антитела срещу устекинумаб, но наличността на антитела не е изключвала клинично повлияване.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V\\*](#).

## **4.9 Предозиране**

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

#### Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешки цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като



предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно, устекинумаб да участва в комплемент- или антиядло- медираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + T клетките към T 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на T 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуно-медираните заболявания като псориазис и псориаичен артрит.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23, устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис и псориаичен артрит чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

### Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) пациентите, лекувани със STELARA за най-малко 3,5 години, са дали антиядло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от пациентите, лекувани със STELARA и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

### Клинична ефикасност

#### Плаков псориазис

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, MTX или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за област и тежест на псориазис (PASI) (подобрене по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията със STELARA в първоначалната си схема на дозиране, след като подобрието им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб

(45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (ACCEPT) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скората на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво  $\geq 20$  и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (DLQI) в границите от 10 до 12. Близко една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориазисен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 2 и 3).

Таблица 2. Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Проучване при псориазис 1</b>					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ <sup>b</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти $> 100$ kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Проучване при псориазис 2</b>					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400

Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ <sup>b</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

<sup>a</sup> p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (РВО)

<sup>b</sup> ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 3 Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (АССЕРТ) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
ООЛ <sup>b</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

<sup>a</sup> p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

<sup>b</sup> p = 0,012 за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението (p < 0,001). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1<sup>-вата</sup> година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) (p < 0,001). На 18<sup>-тия</sup> месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3<sup>-та</sup> година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На

5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на  $\geq 50\%$  подобрене по PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрене спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. Подобриенето се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрене се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобриенята в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (HADS) и въпросникът за работни ограничения (WLQ) също показват значително подобрене във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

### Псориатичен артрит (PsA)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA ( $\geq 5$  подути стави и  $\geq 5$  болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX ( $\leq 25$  mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF) $\alpha$ . В проучване 2, 58% от пациентите са били лекувани с анти-TNF $\alpha$  средство, като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNF $\alpha$  лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

### *Признаци и симптоми*

Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на Седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на Седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 4 по-долу.

Таблица 4 Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на Седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			Проучване при псориатичен артрит 2		
	Плацебо	45 mg	90 mg	Плацебо	45 mg	90 mg

<b>Брой рандомизирани пациенти</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
<i>Брой пациенти с <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Брой пациенти <math>\leq 100</math> kg</b>	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Брой пациенти с <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Брой пациенти <math>&gt; 100</math> kg</b>	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Брой пациенти с <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> Брой пациенти с  $\geq 3\%$  BSA засегната псориаатична кожа на изходно ниво

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрене в скората по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на Седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават едновременно MTX. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNF $\alpha$  средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на Седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на Седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; p < 0,05).

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при Проучване 1 се наблюдава значимо подобрение в скорост за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на Седмица 24. В Проучване 2 се наблюдава значимо подобрение в скорост за ентезит и числено подобрение в скорост за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg ( $p = NS$ ), в сравнение с плацебо на Седмица 24.

#### *Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот*

Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрение на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на Седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо  $\geq 0,3$  подобрение на HAQ-DI скорост спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Има значително подобрение в DLQI скоростите при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. В PsA Проучване 2 има значително подобрение в скоростите за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрение на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при умерен до тежък плаков псориазис и ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация ( $t_{max}$ ) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата  $t_{max}$  на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

### Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза ( $V_z$ ) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

### Биотрансформация

Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

### Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживот ( $t_{1/2}$ ) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис и/или псориазисен артрит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориазисен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

### Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб ( $C_{\max}$  и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

#### Единична срещу многократна доза

Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. Стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21  $\mu\text{g/ml}$  и 0,26  $\mu\text{g/ml}$  (45 mg) и между 0,47  $\mu\text{g/ml}$  и 0,49  $\mu\text{g/ml}$  (90 mg) при пациенти с псориазис. Няма очевидно натрупване в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

#### Влияние на теглото върху фармакокинетиката

В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло  $\leq$  100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло  $\leq$  100 kg. Медианата на минимални серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло ( $\leq$  100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис артрит.

#### Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис от азиатски и неазиатски произход.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

#### Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на изпитванията за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
L-хистидин  
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.  
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип I 1 ml, с фиксирана игла от неръждаема стомана и капачка на иглата, съдържаща суха естествена гума (производно на латекс). Спринцовката е снабдена с пасивен предпазител. STELARA се разпространява в опаковка по 1 предварително напълнена спринцовка.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Разтворът в предварително напълнената спринцовка със STELARA не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако в него се забелязват твърди чужди частици. Преди прилагане STELARA трябва да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни инструкции за употреба са предоставени в листовката за пациента.

STELARA не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал в спринцовката, не трябва да се използва. Stelara се доставя като стерилна спринцовка за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/494/003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Плаков псориазис

STELARA е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) и ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) - терапия (вж. точка 5.1).

#### Псориатичен артрит (PsA)

STELARA, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващи небиологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

STELARA е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на псориазис или псориатичен артрит.

#### Дозировка

#### Плаков псориазис

Препоръчаната дозировка на STELARA е първоначална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са показали повлияване до 28 седмици след началото на лечението, трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

#### *Пациенти с телесно тегло > 100 kg*

За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези

пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg. (вж. точка 5.1, таблица 2)

#### Псориатичен артрит (PsA)

Препоръчаната дозировка на STELARA е начална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Не са провеждани проучвания със STELARA при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на STELARA при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

STELARA е за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място за инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите могат сами да си инжектират STELARA, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите трябва да получат инструкции да инжектират цялото количество STELARA съгласно указанията в листовката. Подробни указания за приложение са дадени в листовката.

За по-нататъшни инструкции за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При проведените клинични проучвания се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи STELARA (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със STELARA пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. STELARA не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на STELARA. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена

преди началото на лечение със STELARA при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи STELARA, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и STELARA не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

#### Злокачествени заболявания

Имуносупресорите като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали STELARA в клинични проучвания, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на STELARA. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на STELARA при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на немеланомен рак на кожата (вж. точка 4.8).

#### Реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на STELARA трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

#### *Чувствителност към латекс*

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка е изработена от суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции при лица, чувствителни към латекс.

#### Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със STELARA. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи STELARA. Лечението със STELARA трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за едновременната употреба на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Пациентите, които употребяват STELARA, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със STELARA не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

#### Едновременна имуносупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имуносупресори, включително и биологични продукти или фототерапия. При

проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имunosупресори и STELARA или при преминаването към лечение с други биологични имunosупресори (вж. точка 4.5).

#### Имунотерапия

STELARA не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали STELARA може да се отрази на имунотерапията при алергии.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-възрастни, които получават STELARA, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-възрастни обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно със STELARA (вж. точка 4.4).

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора. При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза III, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти ( $> 5\%$  от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на MTX, НСПВС и перорални кортикостероиди, или предшестваща експозиция на анти-TNF $\alpha$  средства, при пациенти с псориатичен артрит.

Резултатите от проучване *in vitro* не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на STELARA в комбинация с имunosупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на STELARA (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

##### Бременност

Липсват данни от употребата на устекинумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на STELARA по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали устекинумаб се екскретира в човешката кърма. Проучванията при животни показват, че устекинумаб се екскретира в малки количества в кърмата. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението или да се преустанови терапията със STELARA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със STELARA за жената.

#### Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Stelara повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 5%) в контролираните периоди от клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит с устекинумаб са назофарингит, главоболие и инфекция на горните дихателни пътища. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за STELARA, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб в 7 контролирани фаза 2 и фаза 3 проучвания върху 4 031 пациенти с псориазис и/ или псориаатичен артрит, от които 3 106 са експонирани за най-малко 6 месеца, 1 482 – за най-малко 4 години, а 838 експонирани за най-малко 5 години.

В таблица 1 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органи класове и честота съгласно следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Таблица 1 Списък на нежелани реакции*

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота: Нежелани реакции</b>
Инфекции и инфестации	Чести: дентални инфекции, инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит Нечести: целулит, херпес зостер, вирусни инфекции на горните дихателни пътища
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия

Нарушения на нервната система	Чести: замайване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж)

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис и/или псориазичен артрит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на клиничните проучвания при пациенти с псориазис и при пациенти с псориазичен артрит, процентът на инфекциите е 1,27 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,17 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са 0,01 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (5 сериозни инфекции за 616 пациентогодини), и 0,01 – при пациенти, лекувани с плацебо (4 сериозни инфекции за 287 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис и псориазичен артрит, представляващи 9 548 пациентогодини експозиция при 4 031 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,0 година; 3,2 години за проучванията при псориазис и 0,5 години за проучванията при псориазичен артрит. Процентът на инфекциите е 0,87 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,01 за пациентогодина проследяване ( 104 сериозни инфекции за 9 548 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително дивертикулит, целулит, пневмония, апендицит, холецистит и сепсис.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

##### Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис и псориазичен артрит, честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,16 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 615 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,35 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 287 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,65 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 615 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,70 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 287 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, представляващи 9 548 пациентогодини експозиция при 4 031 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,0 година; 3,2 години за проучванията при псориазис и 0,5 години за проучванията при псориаатичен артрит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 54 пациенти за 9 530 пациентогодини на проследяване (честота от 0,57 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизиран коефициент на честота = 0,93 [95% доверителен интервал:0,70, 1,22], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,51 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (49 пациенти за 9 515 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (4:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

#### Реакции на свръхчувствителност

В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит на устекинумаб обрив и уртикария са наблюдавани при < 1% от пациентите (вж. точка 4.4).

#### Имуногенност

Приблизително 6% от пациентите, лекувани с устекинумаб в клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит, са развили антитела срещу устекинумаб, които като цяло са с нисък титър. Не се наблюдава очевидна връзка между образуването на антитела към устекинумаб и развитието на реакции на мястото на инжектиране. Повечето пациенти с позитивен резултат за антитела срещу устекинумаб са имали неутрализиращи антитела. Ефикасността е била по-ниска при пациенти с позитивен резултат за антитела срещу устекинумаб, но наличността на антитела не е изключвала клинично повлияване.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V\*.

## **4.9 Предозиране**

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

#### Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешки цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като



предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно, устекинумаб да участва в комплемент- или антиядло- медираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуно-медираните заболявания като псориазис и псориаичен артрит.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23, устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис и псориаичен артрит чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

### Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) пациентите, лекувани със STELARA за най-малко 3,5 години, са дали антиядло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от пациентите, лекувани със STELARA и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

### Клинична ефикасност

#### Плаков псориазис

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, МТХ или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за област и тежест на псориазис (PASI) (подобрене по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията със STELARA в първоначалната си схема на дозиране, след като подобрието им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб

(45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (ACCEPT) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скората на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво  $\geq 20$  и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (DLQI) в границите от 10 до 12. Близко една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориазисен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 2 и 3).

Таблица 2. Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Проучване при псориазис 1</b>					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ <sup>b</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти $> 100$ kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Проучване при псориазис 2</b>					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400

Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ <sup>б</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

<sup>a</sup> p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (PBO)

<sup>б</sup> ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 3 Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (ACCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>б</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
ООЛ <sup>б</sup> за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

<sup>a</sup> p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

<sup>б</sup> p = 0,012 за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението (p < 0,001). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1<sup>вата</sup> година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) (p < 0,001). На 18<sup>тия</sup> месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3<sup>та</sup> година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На

5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на  $\geq 50\%$  подобрене по PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрене спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. Подобрието се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрене се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобриенията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (HADS) и въпросникът за работни ограничения (WLQ) също показват значително подобрене във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

### Псориатичен артрит (PsA)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA ( $\geq 5$  подути стави и  $\geq 5$  болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX ( $\leq 25$  mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF) $\alpha$ . В проучване 2, 58% от пациентите са били лекувани с анти-TNF $\alpha$  средство, като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNF $\alpha$  лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

### *Признаци и симптоми*

Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на Седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на Седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 4 по-долу.

Таблица 4 Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на Седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			Проучване при псориатичен артрит 2		
	Плацебо	45 mg	90 mg	Плацебо	45 mg	90 mg

<b>Брой рандомизирани пациенти</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
<i>Брой пациенти с <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Брой пациенти <math>\leq 100</math> kg</b>	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Брой пациенти с <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Брой пациенти <math>&gt; 100</math> kg</b>	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Брой пациенти с <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> Брой пациенти с  $\geq 3\%$  BSA засегната псориаатична кожа на изходно ниво

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрене в скората по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на Седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават едновременно MTX. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNF $\alpha$  средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на Седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на Седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; p < 0,05).

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при Проучване 1 се наблюдава значимо подобрене в скорост за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на Седмица 24. В Проучване 2 се наблюдава значимо подобрене в скорост за ентезит и числено подобрене в скорост за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg ( $p = NS$ ), в сравнение с плацебо на Седмица 24.

#### *Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот*

Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрене на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на Седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо  $\geq 0,3$  подобрене на HAQ-DI скорост спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Има значително подобрене в DLQI скоростите при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. В PsA Проучване 2 има значително подобрене в скоростите за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрене на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при умерен до тежък плаков псориазис и ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация ( $t_{max}$ ) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата  $t_{max}$  на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

### Разпределение

Медианата на обем на разпределение в терминалната фаза ( $V_z$ ) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

### Биотрансформация

Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

### Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживот ( $t_{1/2}$ ) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис и/или псориазисен артрит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориазисен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

### Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб ( $C_{max}$  и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

#### Единична срещу многократна доза

Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. Стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21  $\mu\text{g/ml}$  и 0,26  $\mu\text{g/ml}$  (45 mg) и между 0,47  $\mu\text{g/ml}$  и 0,49  $\mu\text{g/ml}$  (90 mg) при пациенти с псориазис. Няма очевидно натрупване в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

#### Влияние на теглото върху фармакокинетиката

В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло  $\leq$  100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло  $\leq$  100 kg. Медианата на минималните серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло ( $\leq$  100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис артрит.

#### Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис от азиатски и неазиатски произход.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

#### Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на изпитванията за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
L-хистидин  
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.  
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

1 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип I 1 ml, с фиксирана игла от неръждаема стомана и капачка на иглата, съдържаща суха естествена гума (производно на латекса). Спринцовката е снабдена с пасивен предпазител. STELARA се разпространява в опаковка по 1 предварително напълнена спринцовка.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Разтворът в предварително напълнената спринцовка със STELARA не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако в него се забелязват твърди чужди частици. Преди прилагане STELARA трябва да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни инструкции за употреба са предоставени в листовката за пациента.

STELARA не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал в спринцовката не трябва да се използва. Stelara се доставя като стерилна спринцовка за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/494/004

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Gallus Biopharmaceuticals, LLC  
Office and correspondence address: 4777 LeBourget Drive  
Manufacturing site address: 4766 LaGuardia Drive  
St. Louis, MO 63134  
САЩ

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

Janssen Biologics (Ireland)  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Ирландия

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да изпълнява изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да осигури преди пускането на Stelara на пазара, снабдяването на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват/прилагат Stelara, с образователни материали, съдържащи следното:

- Обучителен пакет за медицински специалисти;
- Информационен пакет за пациента.

Ключовите послания и компоненти, включени в обучителния пакет за медицински специалисти, са определени както следва:

- Кратка характеристика на продукта;
- Местно ръководство за скрининг за туберкулоза;
- Риск от сериозни инфекции, включващи салмонела, туберкулоза и други микобактериални инфекции;
- Риск от реакции на свръхчувствителност, включващи алергия към латекс, съдържащ се в капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка;
- Риск от злокачествени заболявания.

Ключовите послания в информационния пакет за пациента са дефинирани както следва:

- Листовка за пациента;
- Риск от реактивиране на латентна туберкулоза и информация за скрининг за туберкулоза според местното ръководство;
- Риск от сериозни инфекции, включващи салмонела, туберкулоза и други микобактериални инфекции;
- Риск от реакции на свръхчувствителност, включващи алергия към латекс, съдържащ се в капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка;
- Потенциален риск от злокачествени заболявания;
- Подходящи техники за самостоятелно приложение на Stelara, включващи употребата на предварително напълнени спринцовки.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ФЛАКОНА (45 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

STELARA 45 mg инжекционен разтвор  
устекинумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
45 mg/0,5 ml  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИТЕ) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Да не се разклаща.  
Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/494/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

STELARA 45 mg



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА (45 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

STELARA 45 mg инжекционен разтвор  
устекинумаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

45 mg/0,5 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ФЛАКОНА (90 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

STELARA 90 mg инжекционен разтвор  
устекинумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидин монохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
90 mg/1 ml  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Да не се разклаща.  
Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/494/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

STELARA 90 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА (90 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

STELARA 90 mg инжекционен разтвор  
устекинумаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

90 mg/1 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА  
(45 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
устекинумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции. Опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
45 mg/0,5 ml  
1 предварително напълнена спринцовка

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Да не се разклаща.  
Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/494/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

STELARA 45 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (45 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

STELARA 45 mg инжекция  
устекинумаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

45 mg/0,5 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА  
(90 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
устекинумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции. Контейнерът, в който се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
90 mg/1 ml  
1 предварително напълнена спринцовка

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Да не се разклаща.  
Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/494/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

STELARA 90 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (90 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

STELARA 90 mg инжекция  
устекинумаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

90 mg/1 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### STELARA 45 mg инжекционен разтвор Устекинумаб (ustekinumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на имунната система.

Stelara се използва при възрастни за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис
- Псориатичен артрит

#### Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат и фототерапия, или когато тези лечения не действат.

#### Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

### Не използвайте Stelara

- Ако сте алергични към **устекинумаб** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате **активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест, преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

### Следете за сериозни нежелани реакции

Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболяване, докато приемате Stelara. Вижте „Следете за сериозни нежелани рекаации” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

### Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:

- Ако някога сте имали **алергична реакция** към Stelara. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- Ако някога сте имали **някакъв вид рак** – това е, защото имunosупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- Ако имате или сте имали **скорошна инфекция**.
- Ако имате **нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- Ако **получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Това лечение също може да отслаби част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- Ако **получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- Ако **сте над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

### Деца и юноши

Stelara не се препоръчва за употреба при деца и юноши (под 18 години), защото не е проучван при тази възрастова група.

### Други лекарства, ваксини и Stelara

Информирайте Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, не трябва да Ви се прилагат някои видове ваксини (живи ваксини).

### **Бременност и кърмене:**

- За предпочитане е да се избягва употребата на Stelara по време на бременност. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Stelara. Не трябва да правите и двете.

### **Шофиране и работа с машини**

Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **3. Как да използвате Stelara**

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на псориазис или псориаатичен артрит. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Обсъдете с Вашия лекар кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

### **Какво количество Stelara се прилага**

Вашият лекар ще реши от какво количество Stelara се нуждаете и за какъв период от време.

- Препоръчителната начална доза е 45 mg устекинумаб. Пациенти с тегло над 100 kg може да получат 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде след 4 седмици и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

### **Как се прилага Stelara**

Stelara се прилага чрез инжекция под Вашата кожа (подкожно). В началото Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.

- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara**

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

### **Ако сте пропуснали да използвате Stelara**

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели употребата на Stelara**

Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче го спрете, Вашият псориазис може да се възобнови.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Следете за сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

**Алергични реакции – може да изискват спешно лечение, затова веднага се свържете с Вашия лекар или се обадете на спешна медицинска помощ, ако забележите някой от тези признаци.**

Сериозните алергични реакции („анафилаксия“) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:

- затруднено дишане или преглъщане;
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж;
- подуване на лицето, устните, устата или гърлото.

Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 10 души).

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

**Инфекции – може да изискват спешно лечение, затова веднага се свържете с Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци.**

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции, а някои инфекции може да станат сериозни.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (могат да засегнат до 1 на 10 души);
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души);
- херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).

Догато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене;
- умора, задух, упорита кашлица;
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури;
- парене при уриниране;
- диария.

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци. Уведомете го също така, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

##### Други нежелани реакции

**Чести нежелани реакции (засягат до 1 на 10 души):**

- диария
- гадене
- умора
- замаяност

- главоболие;
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- инфекции на зъбите
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране.

**Нечести нежелани реакции** (засягат до 1 на 100 души):

- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис).

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Stelara**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не разклащайте флаконите Stelara. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

**Не използвайте това лекарство:**

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“; Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на крайни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен;
- ако обкатката е счупена.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал във флакона и в спринцовката, трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Stelara**

- Активното вещество е устекинумаб. Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.



- Другите съставки са: захароза, L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката**

Stelara е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставка се в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон от 2 ml с единична доза. Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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 (0)1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

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

**Nederland**

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

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Postboks 144  
NO-1325 Lysaker  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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 cesta 53  
SI-1000, Ljubljana  
Tel. +386 1 401 18 30

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 20 77 00

**Sverige**

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

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## Указания за приложение

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Stelara. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Stelara с други течности за инжекция.
- Не разклащайте флаконите Stelara. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

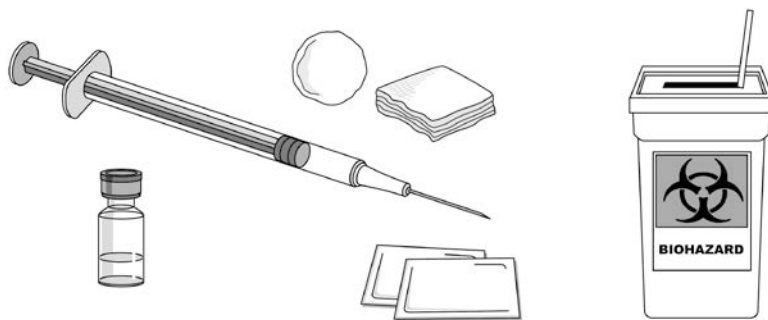
### 1. Проверете броя на флаконите и подгответе материалите:

Извадете флакона (флаконите) от хладилника. Оставете флакона да престои около половин час. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стаяна температура).

Проверете флакона (флаконите), за да се уверите, че:

- броят на флаконите и количеството на активното вещество в дозова единица са верни
  - Ако Вашата доза е 45 mg, ще получите един 45 mg флакон със Stelara.
  - Ако Вашата доза е 90 mg, ще получите два 45 mg флакона със Stelara и ще трябва да си поставите две инжекции. Изберете две различни места на инжектиране (например едната инжекция в дясното бедро, а другата – в лявото) и ги направете една след друга. Използвайте нова игла и спринцовка за всяка инжекция.
- това е правилното лекарство
- срокът на годност не е изтекъл
- флаконът не е повреден и обкатката не е счупена
- разтворът във флакона е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен до бледожълт
- разтворът не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици
- разтворът не е замръзнал.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват спринцовка, игла, антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети (вж. фигура 1).



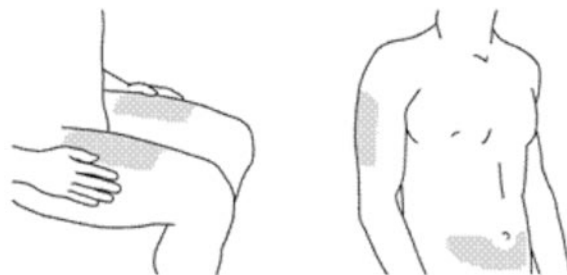
Фигура 1

### 2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:

Изберете място за инжектиране (вж. фигура 2)

- Stelara се прилага с подкожна инжекция.
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.

- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място за инжектиране.



\*Зоните в сиво са препоръчаните места за инжектиране.

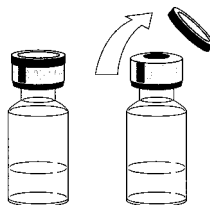
Фигура 2

Подгответе мястото за инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Промийте кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

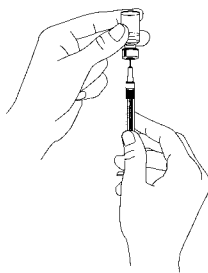
**3. Пригответе дозата:**

- Отворете капачката на флакона. (вж. фигура 3)



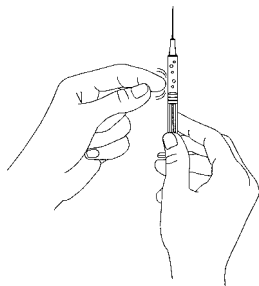
Фигура 3

- Не сваляйте запушалката.
- Почистете запушалката с антисептична марля.
- Поставете флакона върху равна повърхност.
- Отворете капачката на иглата.
- Не докосвайте иглата и не я опирайте в други предмети.
- Вкарайте иглата през гумената запушалка.
- Обърнете флакона и спринцовката надолу.
- Изтеглете буталото на спринцовката, докато не се напълни с цялото количество течност, както е предписано от Вашия лекар (0,5 ml).
- Важно е иглата през цялото време да е в течността. Това предотвратява образуването на въздушни мехурчета в спринцовката. (вж. фигура 4)



Фигура 4

- Извадете иглата от флакона.
- Задръжте спринцовката с иглата нагоре, за да проверите дали в течността няма въздушни мехурчета.
- Ако има мехурчета, потупайте спринцовката леко с пръст, докато изплуват на повърхността. (вж. фигура 5)



Фигура 5

- Тогава натиснете буталото, докато целият въздух (но не и течност) излезе.
- Не поставяйте инжекцията легнала и не опирайте иглата в други предмети.

#### 4. Инжектирайте дозата:

- Леко притиснете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Вкарайте иглата в стиснатата кожа.
- Натиснете буталото с палец така, че да се инжектира цялата течност. Натискайте бавно и равномерно, като едновременно с това леко притискате кожата.
- Когато буталото стигне до края, извадете иглата и пуснете кожата.

#### 5. След инжектиране:

- Притиснете антисептичната кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

#### 6. Изхвърляне

- Използваните спринцовки и игли трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети. За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно иглите и спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Празните флакони, антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.

## Листовка: информация за пациента

### STELARA 90 mg инжекционен разтвор Устекинумаб (ustekinumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на имунната система.

Stelara се използва при възрастни за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис
- Псориатичен артрит

#### Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат и фототерапия, или когато тези лечения не действат.

#### Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

### Не използвайте Stelara

- Ако сте алергични към **устекинумаб** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате **активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест, преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

### Следете за сериозни нежелани лекарствени реакции

Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболяване, докато приемате Stelara. Вижте „Следете за сериозни нежелани рекации” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

### Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:

- Ако някога сте имали **алергична реакция** към Stelara. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- Ако някога сте имали **някакъв вид рак** – това е, защото имunosупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- Ако имате или сте имали **скорошна инфекция**.
- Ако имате **нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- Ако **получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Това лечение също може да отслаби част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- Ако **получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- Ако **сте над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

### Деца и юноши

Stelara не се препоръчва за употреба при деца и юноши (под 18 години), защото не е проучван при тази възрастова група.

### Други лекарства, ваксини и Stelara

Информирайте Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, не трябва да Ви се прилагат някои видове ваксини (живи ваксини).



### **Бременност и кърмене:**

- За предпочитане е да се избягва употребата на Stelara по време на бременност. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Stelara. Не трябва да правите и двете.

### **Шофиране и работа с машини**

Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **3. Как да използвате Stelara**

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на псориазис или псориаатичен артрит. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Обсъдете с Вашия лекар кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

### **Какво количество Stelara се прилага**

Вашият лекар ще реши от какво количество Stelara се нуждаете и за какъв период от време.

- Препоръчителната начална доза е 45 mg устекинумаб. Пациенти с тегло над 100 kg може да получат 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде след 4 седмици и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

### **Как се прилага Stelara**

Stelara се прилага чрез инжекция под Вашата кожа (подкожно). В началото Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.

- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara**

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

### **Ако сте пропуснали да използвате Stelara**

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели употребата на Stelara**

Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче го спрете, Вашият псориазис може да се възобнови.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Следете за сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

**Алергични реакции – може да изискват спешно лечение, затова веднага се свържете с Вашия лекар или се обадете на спешна медицинска помощ, ако забележите някой от тези признаци.**

Сериозните алергични реакции („анафилаксия“) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:

- затруднено дишане или преглъщане;
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж;
- подуване на лицето, устните, устата или гърлото.

Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 10 души).

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

**Инфекции – може да изискват спешно лечение, затова веднага се свържете с Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци.**

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции, а някои инфекции може да станат сериозни.:

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (могат да засегнат до 1 на 10 души);
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души);
- херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).

Догато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене;
- умора, задух, упорита кашлица;
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури;
- парене при уриниране;
- диария.

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци. Уведомете го също така, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

##### Други нежелани реакции

**Чести нежелани реакции (засягат до 1 на 10 души):**

- диария
- гадене
- умора
- замаяност

- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- инфекции на зъбите
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране.

**Нечести нежелани реакции** (засягат до 1 на 100 души):

- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис).

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Stelara**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не разклащайте флаконите Stelara. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

**Не използвайте това лекарство:**

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“; Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на крайни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен;
- ако обкатката е счупена.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал във флакона и в спринцовката, трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Stelara**

- Активното вещество е устекинумаб. Всеки флакон съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

- Другите съставки са: захароза, L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката**

Stelara е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставка се в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон от 2 ml с единична доза. Всеки флакон съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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 (0)1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

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

**Nederland**

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

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Postboks 144  
NO-1325 Lysaker  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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 cesta 53  
SI-1000, Ljubljana  
Tel. +386 1 401 18 30

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 20 77 00

**Sverige**

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

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## Указания за приложение

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче можете да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектиране Stelara. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Stelara с други течности за инжекция.
- Не разклащайте флаконите Stelara. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

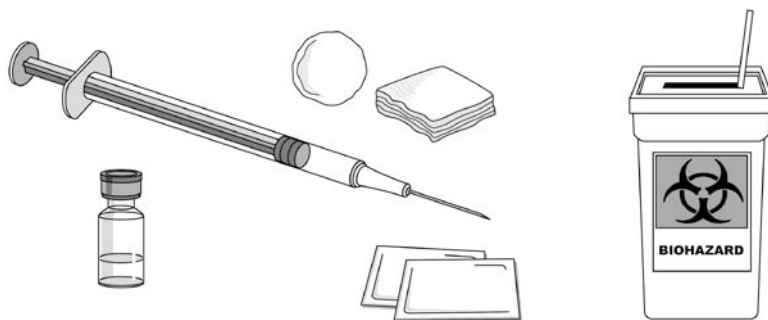
### 1. Проверете броя на флаконите и подгответе материалите:

Извадете флакона (флаконите) от хладилника. Оставете флакона да престои около половин час. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стая температура).

Проверете флакона (флаконите), за да се уверите, че:

- броят на флаконите и количеството на активното вещество в дозова единица са верни  
o Ако Вашата доза е 90 mg, ще получите един 90 mg флакон със Stelara.
- това е правилното лекарство
- срокът на годност не е изтекъл
- флаконът не е повреден и обкатката не е счупена
- разтворът във флакона е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен до бледожълт
- разтворът не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици
- разтворът не е замръзнал.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват спринцовка, игла, антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети (вж. фигура 1).

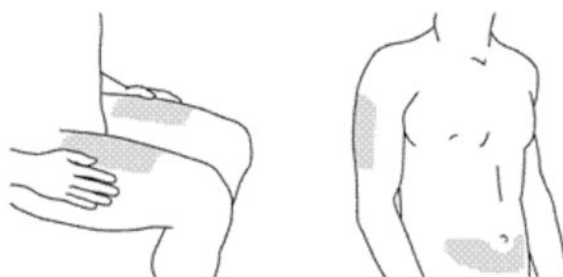


Фигура 1

### 2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:

Изберете място за инжектиране (вж. фигура 2)

- Stelara се прилага с подкожна инжекция.
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място за инжектиране.



\*Зоните в сиво са препоръчаните места за инжектиране.

Фигура 2

Подгответе мястото за инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Промийте кожата на мястото за инжектиране със спирт.
- **Не докосвайте** повече ТАЗИ област до поставянето на инжекцията.

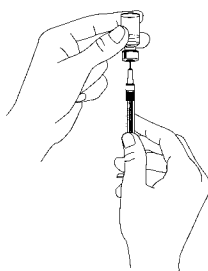
**3. Пригответе дозата:**

- Отворете капачката на флакона. (вж. фигура 3)



Фигура 3

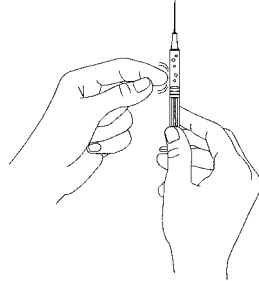
- Не сваляйте запушалката.
- Почистете запушалката с антисептична марля.
- Поставете флакона върху равна повърхност.
- Отворете капачката на иглата.
- Не докосвайте иглата и не я опирайте в други предмети.
- Вкарайте иглата през гумената запушалка.
- Обърнете флакона и спринцовката надолу.
- Изтеглете буталото на спринцовката, докато не се напълни с цялото количество течност, както е предписано от Вашия лекар (0,5 ml).
- Важно е иглата през цялото време да е в течността. Това предотвратява образуването на въздушни мехурчета в спринцовката. (вж. фигура 4)



Фигура 4



- Извадете иглата от флакона.
- Задръжте спринцовката с иглата нагоре, за да проверите дали в течността няма въздушни мехурчета.
- Ако има мехурчета, потупайте спринцовката леко с пръст, докато изплуват на повърхността. (вж. фигура 5)



Фигура 5

- Тогава натиснете буталото, докато целият въздух (но не и течност) излезе.
- Не поставяйте инжекцията легнала и не опирайте иглата в други предмети.

#### 4. Инжектирайте дозата:

- Леко притиснете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Вкарайте иглата в стиснатата кожа.
- Натиснете буталото с палец така, че да се инжектира цялата течност. Натискайте бавно и равномерно, като едновременно с това леко притискате кожата.
- Когато буталото стигне до края, извадете иглата и пуснете кожата.

#### 5. След инжектиране:

- Притиснете антисептичната кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

#### 6. Изхвърляне

- Използваните спринцовки и игли трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети. За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно иглите и спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Празните флакони, антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.

## Листовка: информация за пациента

### STELARA 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Устекинумаб (ustekinumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на имунната система.

Stelara се използва при възрастни за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис
- Псориатичен артрит

#### Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат и фототерапия, или когато тези лечения не действат.

#### Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

### Не използвайте Stelara

- Ако сте алергични към **устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате **активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест, преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

### Следете за сериозни нежелани реакции

Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболяване, докато приемате Stelara. Вижте „Следете за сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

### Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:

- Ако някога сте имали **алергична реакция** към Stelara. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- Ако някога сте имали **някакъв вид рак** – това е, защото имunosупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- Ако имате или сте имали **скорошна инфекция**.
- Ако имате **нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- Ако някога сте имали **алергична реакция към латекс или инжекция Stelara** – опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума, която може да предизвика тежки алергични реакции при хора, чувствителни към латекс. Вижте „Следете за сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за признаците на алергична реакция.
- Ако **получавате друго лечение за псориазис и/или псориагичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Това лечение също може да отслаби част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- Ако **получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- Ако **сте над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

### Деца и юноши

Stelara не се препоръчва за употреба при деца и юноши (под 18 години), защото не е проучван при тази възрастова група.

### Други лекарства, ваксини и Stelara

Информирайте Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, не трябва да Ви се прилагат някои видове ваксини (живи ваксини).

#### **Бременност и кърмене:**

- За предпочитане е да се избягва употребата на Stelara по време на бременност. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Stelara. Не трябва да правите и двете.

#### **Шофиране и работа с машини**

Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **3. Как да използвате Stelara**

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на псориазис или псориаитичен артрит. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Обсъдете с Вашия лекар кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

#### **Какво количество Stelara се прилага**

Вашият лекар ще реши от какво количество Stelara се нуждаете и за какъв период от време.

- Препоръчителната начална доза е 45 mg устекинумаб. Пациенти с тегло над 100 kg може да получат 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде след 4 седмици и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

#### **Как се прилага Stelara**

Stelara се прилага чрез инжекция под Вашата кожа (подкожно). В началото Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.

- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara**

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Stelara**

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели употребата на Stelara**

Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче го спрете, Вашият псориазис може да се възобнови.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Следете за сериозни нежелани реакции**

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

**Алергични реакции – може да изискват спешно лечение, затова веднага се свържете с Вашия лекар или се обадете на спешна медицинска помощ, ако забележите някой от тези признаци.**

Сериозните алергични реакции („анафилаксия“) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:

- затруднено дишане или преглъщане;
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж;
- подуване на лицето, устните, устата или гърлото.

Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 10 души).

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

**Инфекции – може да изискват спешно лечение, затова веднага се свържете с Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци.**

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции, а някои инфекции може да станат сериозни.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (могат да засегнат до 1 на 10 души);
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души);
- херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).

Догато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене;
- умора, задух, упорита кашлица;
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури;
- парене при уриниране;
- диария.

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци. Уведомете го също така, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

##### **Други нежелани реакции**

**Чести нежелани реакции (засягат до 1 на 10 души):**

- диария
- гадене
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- инфекции на зъбите
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране.

**Нечести нежелани реакции** (засягат до 1 на 100 души):

- депресия
- запушен нос или хрема
- кръвене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис).

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Stelara**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Stelara. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

**Не използвайте това лекарство:**

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“; Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на крайни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в спринцовката, трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Stelara

- Активното вещество е устекинумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Другите съставки са: захароза, L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката

Stelarae бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставка се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена спринцовка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

### Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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 (0)1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeva 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Postboks 144  
NO-1325 Lysaker  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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



**Ireland**

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

**Ísland**

JANSSEN-CILAG AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 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  
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 20 77 00

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
filiale Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

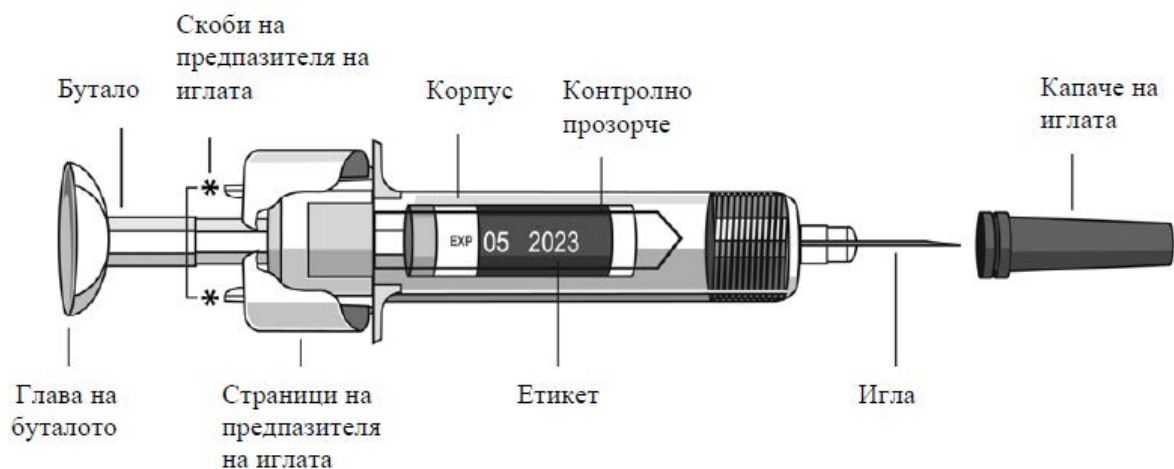
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## Указания за приложение

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Stelara. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Stelara с други течности за инжекция.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Stelara. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

На фигура 1 е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

### 1. Проверете броя на предварително напълнените спринцовки и подгответе материалите:

Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка:

- Извадете предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника. Оставете я да престои около половин час извън кутията. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура). Не сваляйте капачката на иглата, докато течността не достигне стайна температура.
- Хванете корпуса на спринцовката така, че покритата с капачка игла да сочи нагоре.
- Не хващайте главата на буталото, буталото, страниците на предпазителя на иглата или капачката на иглата.
- Не издърпвайте буталото.
- Не сваляйте капачката на иглата от спринцовката, докато не прочетете в инструкцията за това.
- Не докосвайте активиращите скоби на предпазителя на иглата (указани със звездичка \* на фиг. 1), за да избегнете преждевременното покриване на иглата с предпазителя.

Проверете предварително напълнената спринцовка/спринцовки, за да се уверите, че:

- броят на предварително напълнените спринцовки и количеството на активното вещество в дозова единица са верни:
  - o ако Вашата доза е 45 mg, ще получите една 45 mg предварително напълнена спринцовка Stelara;
  - o ако вашата доза е 90 mg, ще получите две 45 mg предварително напълнени спринцовки Stelara и ще трябва да си поставите две инжекции. Изберете две

различни места на инжектиране (например едната инжекция в дясното бедро, а другата – в лявото) и ги направете една след друга;

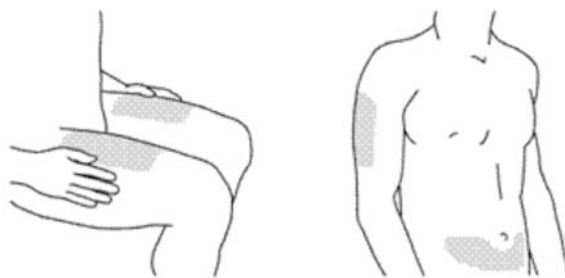
- това е правилното лекарство;
- срокът на годност не е изтекъл;
- предварително напълнената спринцовка не е повредена;
- разтворът в спринцовката е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен до бледо жълт;
- разтворът в спринцовката не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици;
- разтворът в спринцовката не е замръзнал.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети.

## 2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:

Изберете място за инжектиране (вж. фигура 2)

- Stelara се прилага с подкожна инжекция.
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място за инжектиране.



\*Зоните в сиво са препоръчаните места за инжектиране.

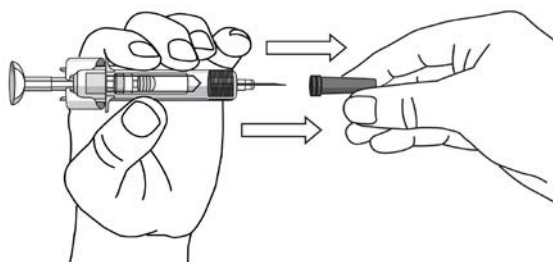
Фигура 2

Подгответе мястото за инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Промийте кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

## 3. Свалете капачката на иглата (вж. фиг. 3):

- Капачката на иглата **не** трябва да се сваля, докато не сте готови да инжектирате дозата.
- Вземете предварително напълнената спринцовка и хванете корпуса ѝ с една ръка.
- Рязко издърпайте капачката на иглата в права посока и я изхвърлете. Докато правите това, не докосвайте буталото.



Фигура 3

- Може да забележите въздушен мехур в предварително напълнената спринцовка или капка течност на върха на иглата. Това е нормално и не е необходимо да се отстраняват.
- Не докосвайте иглата и не я допирайте в други повърхности.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изтървете с отворена игла. Ако това се случи, се свържете с Вашия лекар или фармацевт.
- Инжектирайте дозата веднага, щом свалите капачката на иглата.

#### 4. Инжектирайте дозата:

- Хванете предварително напълнената спринцовка между средния пръст и показалеца на едната ръка и поставете палеца си върху главата на буталото, а с другата ръка леко стиснете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Не издърпвайте буталото.
- С едно бързо движение вкарайте иглата в кожата, докдето може (вж. фиг. 4).



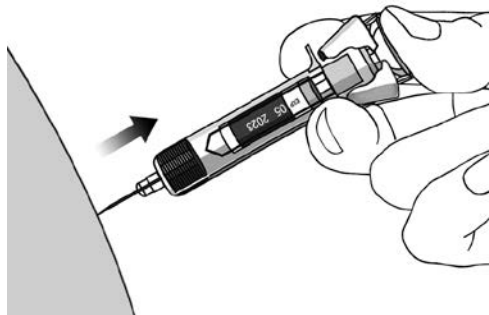
Фигура 4

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото, докато главата му достигне между страниците на предпазителя на иглата (вж. фиг. 5).



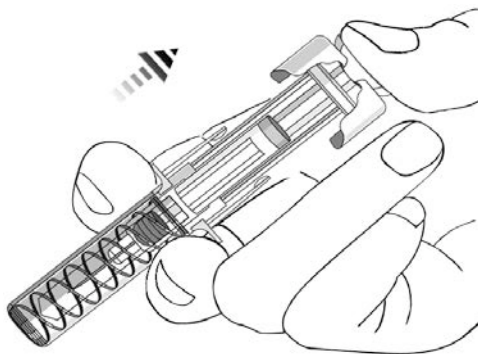
Фигура 5

- Когато буталото стигне до края, не отпускате натиска върху главата му, извадете иглата и пуснете кожата (вж. фиг. 6).



Фигура 6

- Бавно отстранете палеца си от главата на буталото, за да позволите на празната спринцовка да се придвижи нагоре, докато цялата игла се покрие с предпазителя, както е показано на фиг. 7:



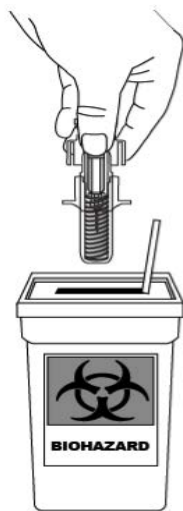
Фигура 7

### 5. След инжектиране:

- Притиснете антисептична кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

### 6. Изхвърляне

- Използваните спринцовки трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети (вж. фигура 8). За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.



Фигура 8

## Листовка: информация за пациента

### STELARA 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Устекинумаб (ustekinumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stelara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara
3. Как да използвате Stelara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stelara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Stelara и за какво се използва

Stelara съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Stelara принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на имунната система.

Stelara се използва при възрастни за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис
- Псориатичен артрит

#### Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Stelara намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Stelara се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат и фототерапия, или когато тези лечения не действат.

#### Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Stelara, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Stelara

### **Не използвайте Stelara**

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Stelara. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест, преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Stelara. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

### **Следете за сериозни нежелани реакции**

Stelara може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболяване, докато приемате Stelara. Вижте „Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

### **Преди да използвате Stelara информирайте Вашия лекар:**

- **Ако някога сте имали алергична реакция** към Stelara. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имunosупресорите като Stelara отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако имате или сте имали скорошна инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към латекс или инжекция Stelara** – опаковката, в която се намира този лекарствен продукт, съдържа латексова гума, която може да предизвика тежки алергични реакции при хора, чувствителни към латекс. Вижте „Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за признаците на алергична реакция.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Това лечение също може да отслаби част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Stelara не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Stelara може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Stelara.

### **Деца и юноши**

Stelara не се препоръчва за употреба при деца и юноши (под 18 години), защото не е проучван при тази възрастова група.

### **Други лекарства, ваксини и Stelara**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Stelara, не трябва да Ви се прилагат някои видове ваксини (живи ваксини).



### **Бременност и кърмене:**

- За предпочитане е да се избягва употребата на Stelara по време на бременност. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Stelara и поне 15 седмици след последното прилагане на Stelara. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Stelara. Не трябва да правите и двете.

### **Шофиране и работа с машини**

Stelara не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **3. Как да използвате Stelara**

Stelara е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на псориазис или псориаатичен артрит. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Обсъдете с Вашия лекар кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

### **Какво количество Stelara се прилага**

Вашият лекар ще реши от какво количество Stelara се нуждаете и за какъв период от време.

- Препоръчителната начална доза е 45 mg устекинумаб. Пациенти с тегло над 100 kg може да получат 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде след 4 седмици и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

### **Как се прилага Stelara**

Stelara се прилага чрез инжекция под Вашата кожа (подкожно). В началото Stelara може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.

- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Stelara самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Stelara вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Stelara**

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Stelara, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

### **Ако сте пропуснали да използвате Stelara**

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели употребата на Stelara**

Не е опасно да спрете употребата на Stelara. Ако обаче го спрете, Вашият псориазис може да се възобнови.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Следете за сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

**Алергични реакции – може да изискват спешно лечение, затова веднага се свържете с Вашия лекар или се обадете на спешна медицинска помощ, ако забележите някой от тези признаци.**

Сериозните алергични реакции („анафилаксия“) са редки при хора, приемащи Stelara (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:

- затруднено дишане или преглъщане;
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж;
- подуване на лицето, устните, устата или гърлото.

Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 10 души).

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Stelara отново.

**Инфекции – може да изискват спешно лечение, затова веднага се свържете с Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци.**

Stelara може да намали способността Ви да се борите с инфекции, а някои инфекции може да станат сериозни.:

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (могат да засегнат до 1 на 10 души);
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души);
- херпесите (вид болезнен обрив с мехури) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).

Догато употребявате Stelara, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене;
- умора, задух, упорита кашлица;
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури;
- парене при уриниране;
- диария.

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци. Уведомете го също така, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Stelara, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

##### Други нежелани реакции

**Чести нежелани реакции (засягат до 1 на 10 души):**

- диария
- гадене
- умора

- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- инфекции на зъбите
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране.

**Нечести нежелани реакции** (засягат до 1 на 100 души):

- депресия
- запушен нос или хрема
- кръвене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис).

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Stelara**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Stelara. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

**Не използвайте това лекарство:**

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“; Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката”);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на крайни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Stelara е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в спринцовката, трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Stelara**

- Активното вещество е устекинумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.
- Другите съставки са: захароза, L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

#### **Как изглежда Stelara и какво съдържа опаковката**

Stelara е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Той може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Доставка се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена спринцовка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

#### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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 (0)1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

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

**Nederland**

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

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Postboks 144  
NO-1325 Lysaker  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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 cesta 53  
SI-1000, Ljubljana  
Tel. +386 1 401 18 30

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 20 77 00

**Sverige**

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

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

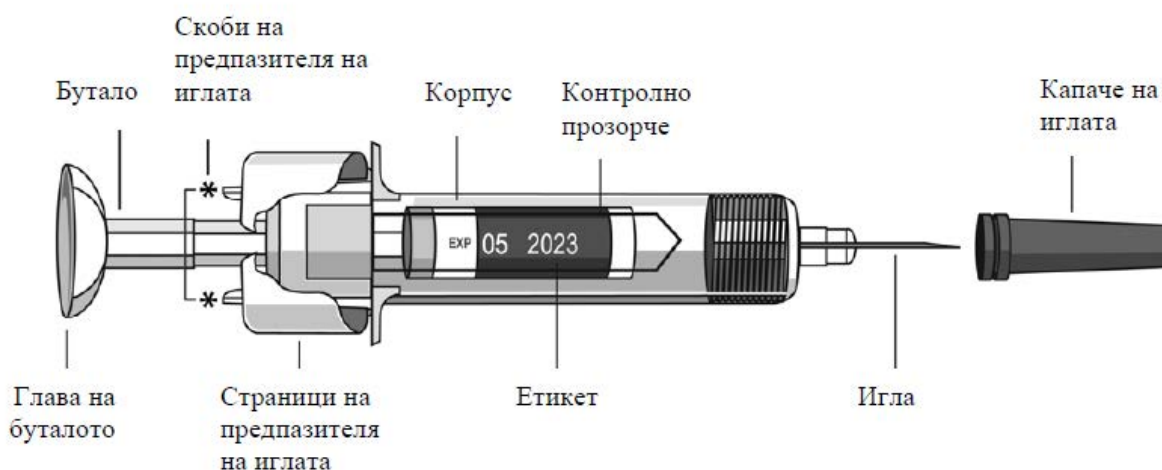
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## Указания за приложение

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Stelara. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Stelara. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Stelara с други течности за инжекция.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Stelara. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

На фигура 1 е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

### 1. Проверете броя на предварително напълнените спринцовки и подгответе материалите:

Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка:

- Извадете предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника. Оставете я да престои около половин час извън кутията. Това ще позволи на течността да достигне стайна температура, подходяща за инжектиране. Не сваляйте капачката на иглата докато течността не достигне стайна температура.
- Хванете корпуса на спринцовката така, че покритата с капачка игла да сочи нагоре.
- Не хващайте главата на буталото, буталото, страниците на предпазителя на иглата или капачката на иглата.
- Не издърпвайте буталото.
- Не сваляйте капачката на иглата от спринцовката, докато не прочетете в инструкцията за това.
- Не докосвайте активиращите скоби на предпазителя на иглата (указани със звездичка \* на фиг. 1), за да избегнете преждевременното покриване на иглата с предпазителя.

Проверете предварително напълнената спринцовка/спринцовки, за да се уверите, че:

- броят на предварително напълнените спринцовки и количеството на активното вещество в дозова единица са верни:
  - o ако Вашата доза е 90 mg, ще получите една 90 mg предварително напълнена спринцовка Stelara;
- това е правилното лекарство;
- срокът на годност не е изтекъл;
- предварително напълнената спринцовка не е повредена;

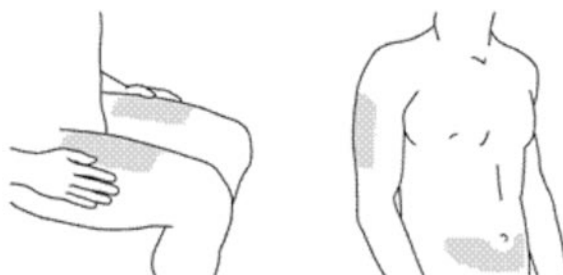
- разтворът в спринцовката е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък) и безцветен до бледо жълт;
- разтворът в спринцовката не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици;
- разтворът в спринцовката не е замръзнал.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети.

## 2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:

Изберете място за инжектиране (вж. фигура 2)

- Stelara се прилага с подкожна инжекция.
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място за инжектиране.



\*Зоните в сиво са препоръчаните места за инжектиране.

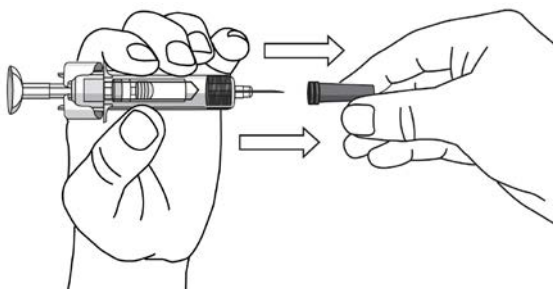
Фигура 2

Подгответе мястото за инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Промийте кожата на мястото за инжектиране със спирт.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

## 3. Свалете капачката на иглата (вж. фиг. 3):

- Капачката на иглата **не** трябва да се сваля, докато не сте готови да инжектирате дозата.
- Вземете предварително напълнената спринцовка и хванете корпуса ѝ с една ръка.
- Рязко издърпайте капачката на иглата в права посока и я изхвърлете. Докато правите това, не докосвайте буталото.



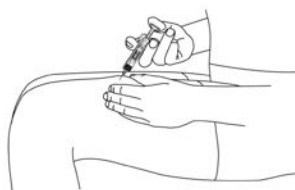
Фигура 3



- Може да забележите въздушен мехур в предварително напълнената спринцовка или капка течност на върха на иглата. Това е нормално и не е необходимо да се отстраняват.
- Не докосвайте иглата и не я допирайте в други повърхности.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изтървете с отворена игла. Ако това се случи, се свържете с Вашия лекар или фармацевт.
- Инжектирайте дозата веднага, щом свалите капачката на иглата.

#### 4. Инжектирайте дозата:

- Хванете предварително напълнената спринцовка между средния пръст и показалеца на едната ръка и поставете палеца си върху главата на буталото, а с другата ръка леко стиснете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Не издърпвайте буталото.
- С едно бързо движение вкарайте иглата в кожата, докдето може (вж. фиг. 4).



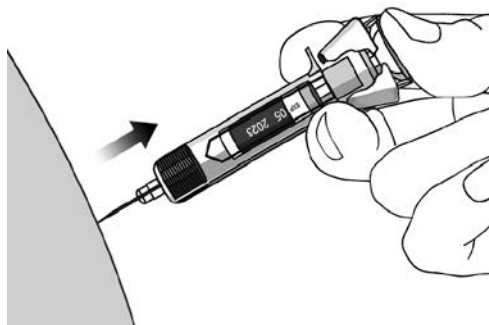
Фигура 4

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото, докато главата му достигне между страниците на предпазителя на иглата (вж. фиг. 5).



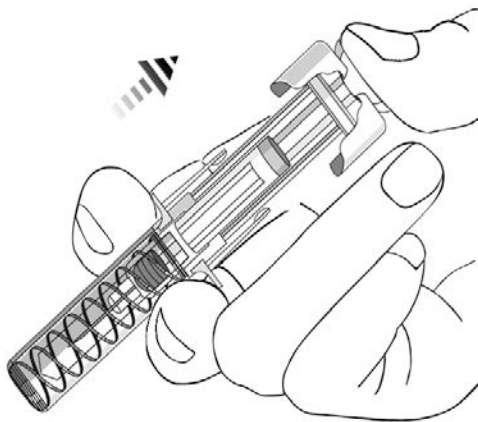
Фигура 5

- Когато буталото стигне до края, не отпускате натиска върху главата му, извадете иглата и пуснете кожата (вж. фиг. 6).



Фигура 6

- Бавно отстранете палеца си от главата на буталото, за да позволите на празната спринцовка да се придвижи нагоре, докато цялата игла се покрие с предпазителя, както е показано на фиг. 7:



Фигура 7

#### 5. След инжектиране:

- Притиснете антисептична кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разгърквайте кожата. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

#### 6. Изхвърляне

- Използваните спринцовки трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети (вж. фигура 8). За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.



Фигура 8