

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

STELARA 45 mg stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml.

Ustekinumab er að öllu leyti manna IgGκ einstofna mótefni fyrir interleukín (IL)-12/23 framleitt í mergæxlisfrumum úr músum með DNA samrunaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skellupsoriasis

STELARA er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellupsoriasis (plaque psoriasis) hjá fullorðnum sem ekki hafa svarað, hafa frábendingu eða óþol fyrir annarri altækri meðferð þar á meðal ciclosporini, methotrexati (MTX) eða PUVA (psoralen og útfjólubláir geislar A) (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

STELARA er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellupsoriasis (plaque psoriasis) hjá unglíngum 12 ára og eldri þar sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn með annarri altækri meðferð eða ljósmeðferð eða óþol er fyrir þessum meðferðum (sjá kafla 5.1).

Psoriasis liðagigt

Stelara eitt sér eða í samsettri meðferð með MTX er ætlað til meðferðar við virkri psoriasis liðagigt hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með ólífrænum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) hefur reynst ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

STELARA er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á psoriasis eða psoriasis liðagigt.

Skammtar

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af STELARA er 45 mg upphafsskammtur gefinn undir húð fylgt eftir með 45 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Sjúklingar með líkamsþyngd > 100 kg

Fyrir sjúklinga sem eru > 100 kg að þyngd er upphafsskammturinn 90 mg undir húð, sem fylgt er eftir með 90 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sýnt var fram á að hjá þessum sjúklingum voru 45 mg einnig gagnleg. Hins vegar leiddu 90 mg til meiri virkni. (sjá kafla 5.1, töflu 4)

Psoriasis liðagigt

Ráðlögð skömmtun STELARA er 45 mg upphafsskammtur, gefinn undir húð, eftir það er gefinn 45 mg skammtur 4 vikum síðar og síðan á 12 vikna fresti eftir það. Sem annan valkost má nota 90 mg hjá sjúklingum sem vega > 100 kg.

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa enga svörun sýnt þegar meðferð hefur staðið allt að 28 vikur.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

STELARA hefur ekki verið rannsakað í þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun STELARA hjá börnum yngri en 12 ára.

Skellupsoriasis hjá börnum (12 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur af STELARA miðað við líkamsþyngd kemur fram hér fyrir neðan (töflur 1 og 2). STELARA á að gefa á viku 0 og 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Tafla 1 Ráðlagður skammtur af STELARA við psoriasis hjá börnum

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn	Ráðlagður skammtur
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a Til að reikna inndælingarrúmmálið (ml) fyrir sjúklinga < 60 kg, skal nota eftirfarandi formúlu: $l\text{íkamsþyngd (kg)} \times 0,0083$ (ml/kg) eða sjá töflu 2. Námunda skal reiknaða rúmmálið að næsta 0,01 ml og gefa lyfið með sprautu með 1 ml kvarða.

Tafla 2 Inndælingarrúmmál STELARA við psoriasis hjá börnum < 60 kg

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn (kg)	Skammtur (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38

47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Lyfjagjöf

STELARA er til notkunar undir húð. Forðast skal að velja stungustað á húð þar sem einkenni eru um psoriasis ef hægt er.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð geta sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra gefið inndælingu með STELARA ef lækurinn telur að það sé viðeigandi. Engu að síður skal lækurinn tryggja viðeigandi eftirfylgni með sjúklingunum. Sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra skal kennt að sprauta ávisuðum skammti af STELARA samkvæmt leiðbeiningum sem gefnar eru í fylgiseðlinum. Heildarleiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðlinum.

Sjá kafla 6.6 fyrir nánari fyrirmæli um undirbúning og sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virk berklasýking, sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sýkingar

Ustekinumab getur haft tilhneigingu til að auka hættuna á sýkingum og endurvirkjun óvirkra sýkinga. Í klínískum rannsóknum hafa sést alvarlegar bakteríu-, sveppa- og veirusýkingar hjá sjúklingum á STELARA (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar íhugað er hvort gefa skuli sjúklingum með langvinna sýkingu eða sögu um endurtekna sýkingu STELARA (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með STELARA er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. STELARA á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu áður en STELARA er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með STELARA er hafin hjá sjúklingum með sögu um óvirka eða virka berkla þar sem viðeigandi meðferð hefur ekki verið staðfest. Fylgjast skal vel með ummerkjum og einkennum virkrar berklasýkingar hjá sjúklingum á STELARA meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur.

Sjúklingum skal sagt að leita læknishjálpar ef ummerki eða einkenni sem gefa til kynna sýkingu koma í ljós. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal fylgjast náið með honum og ekki skal gefa STELARA fyrr en komist hefur verið fyrir sýkinguna.

Illkynja sjúkdómar

Ónæmisbælandi lyf eins og ustekinumab hafa tilhneigingu til að auka hættuna á illkynja sjúkdómum. Sumir sjúklinganna sem fengu STELARA í klínískum rannsóknum fengu illkynja sjúkdóma í húð eða annars staðar í líkamanum (sjá kafla 4.8).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða sjúklingum sem halda áfram meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan þeir voru á STELARA meðferð. Þess vegna skal gæta varúðar þegar íhugað er að gefa þessum sjúklingum STELARA.

Fylgjast ætti með öllum sjúklingum með tilliti til þess hvort húðkrabbamein sem er ekki sortuæxli (non-melanoma) komi fram, sérstaklega þeim sem eru eldri en 60 ára, með sögu um langvarandi ónæmisbælandi meðferð eða sögu um PUVA meðferð (sjá kafla 4.8).

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins, sem í sumum tilvikum hafa komið fram nokkrum dögum eftir meðferð. Bráðafnæmi og ofsabjúgur hafa komið fram. Ef bráðafnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð eiga sér stað skal hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf STELARA. (sjá kafla 4.8).

Ónæmisaðgerðir

Mælt er með því að gefa ekki lifandi veiru- eða bakteríubóluefni (svo sem Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)) samhliða STELARA. Sérstakar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum sem höfðu nýlega fengið lifandi veirubóluefni eða lifandi bakteríubóluefni. Engin gögn eru til um smit vegna lifandi bóluefna (secondary transmission) hjá sjúklingum á STELARA meðferð. Fyrir bólusetningu með lifandi veiru- eða bakteríubóluefni skulu líða að minnsta kosti 15 vikur frá síðasta skammti af STELARA og hægt er að hefja meðferðina að nýju í fyrsta lagi 2 vikum eftir bólusetninguna. Læknar skulu leita upplýsinga og leiðbeininga um samhliða notkun ónæmisbælandi lyfs eftir gjöf bóluefnis í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomand bóluefni.

Sjúklingum sem eru á STELARA meðferð má gefa óvirkjað bóluefni eða bóluefni sem ekki er lifandi.

Langvarandi meðferð með STELARA bælir ekki vessabundna (humoral) ónæmissvörun við pneumókokka fjölsykra- eða stífkrampabóluefnum (sjá kafla 5.1).

Samtímis ónæmisbælandi meðferð

Í rannsóknum á psoriasis hafa öryggi og verkun STELARA samhliða ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum eða ljósamedferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á psoriasis liðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun STELARA. Gæta skal varúðar þegar íhuguð er samhliða notkun ónæmisbælandi efna og STELARA og þegar verið er að skipta úr öðru ónæmisbælandi lífefnalyfi (sjá kafla 4.5).

Afnæmingarmeðferð

STELARA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa gengist undir afnæmingarmeðferð (allergy immunotherapy). Ekki er vitað hvort STELARA geti haft áhrif á afnæmingarmeðferð.

Alvarlegir húðkvillar

Greint hefur verið frá skinnflagningsbólgu (exfoliative dermatitis) eftir ustekinumab-meðferð hjá sjúklingum með psoriasis (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem eru með skellupsoriasis geta þróað með sér psoriasis ásamt roða (erythrodermic psoriasis) með einkennum sem kunna að vera klínískt ógreinanleg frá skinnflagningsbólgu, en það er hluti af náttúrulegu ferli sjúkdómsins. Læknar ættu að líta á það sem hluta af eftirliti að vera vakandi fyrir einkennum psoriasis ásamt roða eða skinnflagningsbólgu hjá psoriasis sjúklingi. Ef slík einkenni koma fyrir skal grípa til viðeigandi meðferðar. Stöðva skal meðferð með STELARA ef grunur er um viðbrögð við lyfinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Samanburður á sjúklingum eldri en 65 ára og yngri sjúklingum sem fengu STELARA leiddi ekki í ljós neinn heildarmun á virkni og öryggi, hins vegar var fjöldi sjúklinga sem voru 65 ára og eldri ekki nægjanlegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar. Vegna þess að almennt er tíðni sýkinga hærrí meðal eldri sjúklinga ætti að gæta varúðar við meðferð fyrir aldraða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða STELARA (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum í mönnum. Í greiningum á lyfjahvörfum hjá þýði í III. stigs rannsóknunum voru áhrif þeirra lyfja sem algengast er að séu notuð samhliða hjá psoriasis sjúklingum (þar á meðal parasetamól, íbúprófen, acetýlsalicýlsýra, metformín, atorvastatín og levótýroxín) á lyfjahvörf ustekinumabs rannsókuð. Við samhliða gjöf voru engar vísbendingar um milliverkanir við þessi lyf. Grundvöllurinn fyrir þessari greiningu var sá að að minnsta kosti 100 sjúklingar ($> 5\%$ af rannsóknarþýði) væru meðhöndlaðir með þessum lyfjum samhliða, í að minnsta kosti 90% af tímalengd rannsóknarinnar. Samhliða notkun MTX, bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID) og barkstera til inntöku eða fyrri útsetning fyrir and-TNF α lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með psoriasis liðagigt.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn benda ekki til þess að aðlaga þurfi skammta hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni (sjá kafla 5.2).

Í rannsóknum á psoriasis hafa öryggi og virkni STELARA samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum og ljósmeðferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á psoriasis liðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun STELARA (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 vikur eftir meðferð.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun ustekinumab á meðgöngu. Dýrarannsóknir gefa ekki til kynna bein eða óbein skaðleg áhrif í tengslum við meðgöngu, fósturvísi/fóstur þroska, fæðingu eða þroska ungbarna (sjá kafla 5.3). Til varúðar er ráðlegt að forðast notkun STELARA á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort ustekinumab skilst út í brjóstamjólki. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað ustekinumabs í mjólk í litlu magni. Ekki er vitað hvort ustekinumab frásogast út í blóðið eftir inntöku. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti, af völdum ustekinumabs, verður að taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstgjöf meðan á meðferð stendur og í allt að 15 vikur eftir meðferð eða hvort hætta skuli meðferð með STELARA, m.t.t. ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af STELARA meðferð fyrir konuna.

Frjósemi

Áhrif ustekinumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

STELARA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar (> 5%) á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt hjá fullorðnum, þar sem ustekinumab var notað, voru nefkoksbólga, höfuðverkur og sýking í efri hluta öndunarvegjar. Flestar þeirra voru álitnar vægar og kröfðust ekki stöðvunar meðferðar. Alvarlegasta aukaverkun af STELARA sem greint hefur verið frá er ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Gögn um öryggi sem lýst er að neðan sýna útsetningu hjá fullorðnum fyrir ustekinumabi í 7 annars og þriðja stigs samanburðarrannsóknum hjá 4.135 sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt, þar af fengu 3.256 meðferð með ustekinumabi í að minnsta kosti 6 mánuði, 1.482 fengu meðferð í að minnsta kosti 4 ár og 838 fengu meðferð í að minnsta kosti 5 ár.

Tafla 3 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt hjá fullorðnum og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni: Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: Tannskýkingar, sýking í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga, ristill, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar.
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal útbrot, ofsakláði) Mjög sjaldgæfar: Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi, ofsabjúgur)
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar: Þunglyndi
Taugakerfi	Algengar: Svimi, höfuðverkur Sjaldgæfar: andlitstaugarlömun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar: Verkur í munnkoki Sjaldgæfar: Nefstífla
Meltingarfæri	Algengar: Niðurgangur, ógleði
Húð og undirhúð	Algengar: Kláði Sjaldgæfar: Graftarbólupsoriasis, húðflögnun Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað Sjaldgæfar: Viðbrögð á stungustað (þar á meðal blæðing, margúll, hersli, bólga og kláði)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Í samanburðarránsóknum með lyfleysu á sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt var tíðni sýkinga eða alvarlegra sýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu ustekinumabmeðferð og þeim sem fengu lyfleysu. Í þeim hluta klínískra ránsókna á sjúklingum með psoriasis og sjúklingum með psoriasis liðagigt þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni sýkinga 1,27 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og 1,17 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Alvarlegar sýkingar voru 0,01 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (5 alvarlegar sýkingar á 616 sjúklingaár í eftirfylgni) og 0,01 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4 alvarlegar sýkingar á 287 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4).

Á bæði þeim tímabilum klínískra ránsókna á psoriasis og psoriasis liðagigt þar sem var samanburðarhópur og ekki, sem gefa mynd af útsetningu í 9.848 sjúklingaár hjá 4.135 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,1 ár, 3,2 ár í ránsóknum á psoriasis og 1,0 ár í ránsóknum á psoriasis liðagigt. Tíðni sýkinga var 0,86 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og tíðni alvarlegra aukaverkana var 0,01 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (107 alvarlegar sýkingar á 9.848 sjúklingaárum í eftirfylgni) og á meðal alvarlegra sýkinga sem greint var frá voru sarþbólga, húðbeðsbólga, lungnabólga, sýklasótt, botnlangabólga og gallblöðrubólga.

Í klínískum ránsóknum fengu sjúklingar með óvirkar berkласýkingar, sem voru meðhöndlaðir samhliða með isoniazíði, ekki berkla.

Illkynja sjúkdómar

Í þeim hluta klínísku ránsókna á psoriasis og psoriasis liðagigt þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni illkynja sjúkdóma að undanskildu húðkrabbameini sem ekki var sortuæxli, 0,16 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni fyrir sjúklinga meðhöndlaða með ustekinumabi (1 sjúklingur á 615 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,35 hjá sjúklingum á lyfleysu (1 sjúklingur á 287 sjúklingaár í eftirfylgni). Tíðni húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli var 0,65 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (4 sjúklingar á 615 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,70 hjá sjúklingum á lyfleysu (2 sjúklingar á 287 sjúklingaár í eftirfylgni).

Á samanburðartímabilum og tímabilum án samanburðar í klínískum ránsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt sem gefa mynd af útsetningu í 9.848 sjúklingaár hjá 4.135 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,1 ár, 3,2 ár í ránsóknum á psoriasis og 1,0 ár í ránsóknum á psoriasis liðagigt. Greint var frá illkynja sjúkdómum, að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, hjá 55 sjúklingum á 9.830 sjúklingaár í eftirfylgni (tíðnin var 0,56 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi). Þessi tíðni illkynja sjúkdóma sem skráð var hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi var sambærileg þeirri tíðni sem búast má við í samfélaginu almennt (staðlað tíðnihlutfall = 0,92 [95% öryggisbil: 0,69, 1,20], aðlagð fyrir aldri, kyni og kynstofni). Þeir illkynja sjúkdómar sem komu oftast fyrir að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli voru krabbamein í blöðruhálskirtli, sortuæxli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein. Tíðni húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli var 0,50 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi (49 sjúklingur á 9.815 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4). Hlutfall sjúklinga með grunnfrumukrabbamein á móti þeim sem voru með flöguþekjukrabbamein (4:1) er sambærilegt því hlutfalli sem búast má við í samfélaginu almennt (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð

Á samanburðartímabilum í klínískum ránsóknum á ustekinumabi hjá sjúklingum með psoriasis og sjúklingum með psoriasis liðagigt var greint frá útbrotum og ofsakláða hjá < 1% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Mótefnamyndun

Innan við 8% sjúklinga sem fengu ustekinumab í klínískum ránsóknum mynduðu mótefni gegn ustekinumabi. Engin augljós tengsl komu fram á milli myndunar mótefna gegn ustekinumabi og viðbragða á stungustað. Meirihluti sjúklinga sem mældust með mótefni gegn ustekinumabi voru með

hlutleysandi mótefni. Tilhneiging var til minni virkni hjá sjúklingum sem höfðu myndað mótefni gegn ustekinumabi, hins vegar útilokuðu mótefnin ekki klíniska svörun.

Börn

Aukaverkanir hjá börnum 12 ára og eldri með skellupsoriasis

Öryggi ustekinumabs hefur verið rannsakað í 3. stigs rannsókn hjá 110 sjúklingum á aldrinum frá 12 til 17 ára í allt að 60 vikur. Í þessari rannsókn voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar þeim sem komu fram í fyrri rannsóknum á skellupsoriasis hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir stakir 6 mg/kg skammtar í æð án skammtatakmarkandi eituráhrifa. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til ummerkja eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðhöndlun einkenna hafin samstundis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukin hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Verkunarháttur

Ustekinumab er einstofna mótefni sem er að öllu leyti manna IgG_κ sem binst með mikilli sérhæfni sameiginlegu p40 próteinbyggingareiningu frumuboðefnanna interleukin (IL)-12 og IL-23 hjá mönnum. Ustekinumab hamlar virkni IL-12 og IL-23 hjá mönnum með því að hindra að p40 bindist IL-12Rβ1 viðtakapróteini sem tjáð er á yfirborði ónæmisfrumna. Ustekinumab getur ekki bundist IL-12 eða IL-23 sem þegar er bundið IL-12Rβ1 viðtaka á yfirborði frumu. Þess vegna er ekki líklegt að ustekinumab eigi þátt í komplement- eða mótefna-miðlaðri eiturverkun á frumum með IL-12 og/eða IL-23 viðtaka. IL-12 og IL-23 eru frumuboðefni sem eru misleit tvennd (heterodimeric) og sem er seytt af virkjuðum frumum sem tjá mótefnavaka, svo sem átfrumum og griplufrumum (dendritic cells) og bæði frumuboðefnin taka þátt í ónæmisstarfsemi. IL-12 örvar náttúrlulegar drápsfrumur (natural killers (NK)) og ræsir sérhæfingu CD4⁺ Tfrumna gegn T hjálparfrumu 1(Th1) svipgerð, IL-23 virkjar leið fyrir T 17 hjálparfrumur (Th17). Hins vegar hefur óeðlileg stjórnun á IL 12 og IL 23 verið tengd ónæmismiðluðum sjúkdómum eins og psoriasis og psoriasis liðagigt.

Með því að bindast sameiginlegri p40 undireiningu IL-12 og IL-23 hefur ustekinumab klíniska verkun bæði á psoriasis og psoriasis liðagigt með því að trufla leiðir Th1 og Th17 frumuboðefna sem eru meginþættir í meinafræði þessara sjúkdóma.

Ónæming

Meðan á langtíma framlengingu á psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2) stóð sýndu fullorðnir sjúklingar, sem fengu meðferð með STELARA í að minnsta kosti 3,5 ár, svipaða móefnasvörun við bæði pneumókokka fjölsykra- og stífkrampabóluefnum og samanburðarhópur psoriasis sjúklinga sem ekki fékk altæka (systemic) meðferð. Svipað hlutfall fullorðinna sjúklinga myndaði verndandi magn af and-pneumókokka- og and-stífkrampamótefnum og mótefnatíttrar voru svipaðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með STELARA og sjúklingum í samanburðarhópnum.

Verkun

Skellupsoriasis (fullorðnir)

Öryggi og verkun ustekinumabs voru metin hjá 1.996 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellupsoriasis sem gátu gengist undir ljósmeðferð eða altæka meðferð. Auk þess voru ustekinumab og etanercept borin saman í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfi þar sem matsaðilinn var blindaður hjá sjúklingum með miðlungs mikinn eða verulegan skellupsoriasis sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir ciclosporini, MTX eða PUVA.

Í psoriasis rannsókn 1 (PHOENIX 1) voru 766 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 53% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingar fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með sama skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16, sem fylgt var eftir með skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem upphaflega fengu ustekinumab skv. slembiröðun og sem náðu PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index - að minnsta kosti 75% bati miðað við grunngildi) bæði í viku 28 og viku 40 var slembiraðað á ný til að fá annaðhvort ustekinumab á 12 vikna fresti eða lyfleysu (þ.e. afturköllun meðferðar). Sjúklingum sem var slembiraðað á ný og fengu lyfleysu í viku 40 byrjuðu aftur að nota ustekinumab í upphaflegum skömmtum þegar þeir fundu fyrir 50% minnkun á þeim árangri sem náðist í viku 40 samkvæmt PASI. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 76 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2) voru 1.230 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 61% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingu fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með viðbótarskammti í viku 16. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í psoriasis rannsókn 3 (ACCEPT) voru 903 sjúklingar, með miðlungs mikinn eða verulegan psoriasis sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir öðrum altækum meðferðum metnir, verkun ustekinumabs og etanercepts var borin saman og öryggi ustekinumabs og etanercepts metið. Í 12 vikna hluta samanburðarrannsóknarinnar með lyfi var sjúklingum slembiraðað og fengu etanercept (50 mg tvisvar í viku), ustekinumab 45 mg í viku 0 og 4 eða ustekinumab 90 mg í viku 0 og 4.

Sjúkdómseinkenni voru í upphafi almennt sambærileg fyrir alla meðferðarhópana í psoriasis rannsóknnum 1 og 2 með PASI miðgildi í upphafi frá 17 til 18, miðgildi yfirborðsflatarmáls líkamans í ≥ 20 og miðgildi DLQI (Dermatology Life Quality Index) á bilinu 10 til 12. Um það bil einn þriðji (psoriasis rannsókn 1) og einn fjórði (psoriasis rannsókn 2) hluti sjálfboðaliðanna hafði psoriasis gigt (Psoriatic Arthritis (PsA)). Svipaður alvarleiki sjúkdóms sást einnig í psoriasis rannsókn 3.

Aðalendapunkturinn í þessum rannsóknnum var hlutfall sjúklinga sem sýndu svörun samkvæmt PASI 75 frá upphafi að viku 12 (sjá töflur 4 og 5).

Tafla 4 Samantekt á klínískri svörun í psoriasis rannsókn 1 (PHOENIX 1) og psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2)

	Vika 12 2 skammtar (vika 0 og vika 4)			Vika 28 3 skammtar (vika 0, vika 4 og vika 16)	
	lyfleysa	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis rannsókn 1					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	255	255	256	250	243
PASI 50 svörun N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 svörun N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)

PASI 90 svörun N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 svörun N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 svörun N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasis rannsókn 2					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	410	409	411	397	400
PASI 50 svörun N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 svörun N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 svörun N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 svörun N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 svörun N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við lyfleysu

^b PGA = Heildarmat lækis (Physician Global Assessment)

Tafla 5 Samantekt á klínískri svörun í viku 12 í psoriasis rannsókn 3 (ACCEPT)

	Psoriasis rannsókn 3		
	Etanercept 24 skammtar (50 mg tvisvar í viku)	Ustekinumab 2 skammtar (vika 0 and vika 4)	
		45 mg	90 mg
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	347	209	347
PASI 50 svörun N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 svörun N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 svörun N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 svörun N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	96	58	103
PASI 75 svörun N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við etanercept.

^b p = 0,012 fyrir ustekinumab 45 mg miðað with etanercept.

Í psoriasis rannsókn 1 hélst PASI 75 skor marktækt betur með samfelldri meðferð samanborið við að hætta meðferð (p < 0,001). Svipaðar niðurstöður sáust fyrir hvern skammt af ustekinumabi. Á 1 ári (í viku 52) höfðu 89% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 63% af sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt) (p < 0,001). Á 18 mánuðum (í viku 76) höfðu 84% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 19% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt). Á 3 árum (í viku 148) höfðu 82% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun. Á 5 árum (í viku 244) höfðu 80% sjúklinga sem var slembiraðað á ný í viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun.

Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu og sem hófu að nýju upphaflega ustekinumab meðferð eftir að hafa misst ≥ 50% af árangrinum skv. PASI kvarða sýndu 85% PASI 75 svörun á ný innan 12 vikna eftir að meðferð var hafin að nýju.

Í psoriasis rannsókn 1 sást marktækt meiri hækkun frá upphafi í viku 2 og viku 12 á DLQI hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Árangurinn hélst framyfir viku 28. Á sama hátt sást marktækur árangur í psoriasis rannsókn 2 í viku 4 og viku 12 sem hélst fram yfir viku 24. Í psoriasis rannsókn 1 var árangur m.t.t. psoriasis í nöglum (Nail Psoriasis Severity Index), heildarstigum líkamlegra og andlegra þátta á SF-36 og kláða VAS (Visual Analogue Scale) marktækur hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Í psoriasis rannsókn 2 var einnig marktækur árangur skv. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire) í báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu.

Psoriasis liðagigt (fullorðnir)

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dregur úr einkennum og bætir líkamlega færni og eykur heilsutengd lífsgæði og dregur úr framvindu útlægra liðskemmda hjá sjúklingum með virka psoriasis liðagigt.

Öryggi og verkun ustekinumabs var metin hjá 927 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka psoriasis liðagigt (≥ 5 bólgur liðir og ≥ 5 aumir liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID) eða sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (DMARD). Að minnsta kosti 6 mánuðir voru síðan sjúklingarnir í þessum rannsóknnum höfðu greinst með psoriasis liðagigt. Sjúklingar með sérhverja undirtegund psoriasis liðagigtar voru teknir inn í rannsóknirnar, þ.m.t. fjölliðabólga án vísbendinga um gigtarhnúta (39%), hryggigt með útlægri libólgu (28%), ósamhverf útlæg liðbólga (21%), sjúkdómur sem náði til liða milli fjarkjúka (12%) og liðbólga með afmyndun liða (0,5%). Yfir 70% og 40% sjúklinganna í báðum rannsóknunum voru með festumein (enthesitis) og fingurbólgur (dactylitis) við grunnlínu, talið í sömu röð. Sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með ustekinumabi 45 mg, 90 mg, eða lyfleysu undir húð í viku 0 og 4. viku og eftir það var gefinn skammtur á 12 vikna fresti. Um það bil 50% sjúklinganna var áfram á stöðugum skammti af MTX (≤ 25 mg/viku).

Í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt (PSUMMIT I) og rannsókn 2 á psoriasis liðagigt (PSUMMIT II) höfðu 80% og 86% sjúklinganna, talið í sömu röð, áður fengið meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Í rannsókn 1 máttu sjúklingarnir ekki hafa fengið fyrri meðferð með and-TNF α (anti-tumour necrosis factor (TNF) α lyfi. Í rannsókn 2 hafði meirihluti (58%, n = 180) sjúklinganna fengið áður meðferð með a.m.k. einu and-TNF α lyfi, af þeim höfðu yfir 70% hætt á and-TNF α meðferð á einhvejum tímamarki meðferðarinnar vegna verkunarbrests eða óþols.

Einkenni

Meðferð með ustekinumabi leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á viðmiðunarþáttum sjúkdómsvirkni í 24. viku, samanborið við lyfleysu. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun (American College of Rheumatology) í 24. viku. Lykilniðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 6 hér fyrir neðan.

Tafla 6 Fjöldi sjúklinga sem höfðu náð klíniskri svörun í 24. viku í rannsókn 1 (PSUMMIT I) og rannsókn 2 (PSUMMIT II) á psoriasis liðagigt.

	Psoriasis liðagigt, rannsókn 1			Psoriasis liðagigt, rannsókn 2		
	Lyfleysa	45 mg	90 mg	Lyfleysa	45 mg	90 mg
Fjöldi sjúklinga sem völdust í rannsóknina	206	205	204	104	103	105
ACR 20 svörun, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 svörun, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 svörun, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Fjöldi sjúklinga með $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 svörun, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a

PASI 90 svörun, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Bæði PASI 75 og ACR 20 svörun, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 svörun, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 svörun, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 svörun, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 svörun, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = ekki marktækt

^d Fjöldi sjúklinga með psoriasis á húð á ≥ 3% líkamsyfirborðs (BSA) við grunnlínu

Breyting til batnaðar á ACR 20, 50 og 70 svörun hélt áfram eða hélst út viku 52 (rannsókn 1 og 2 á psoriasis liðagigt) og viku 100 (rannsókn 1 á psoriasis liðagigt). Í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 100 hjá 57% eftir 45 mg og hjá 64% eftir 90 mg. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 52 hjá 47% eftir 45 mg og hjá 48% eftir 90 mg.

Hlutfall sjúklinga sem hafði svarað meðferð í 24. viku, samkvæmt aðlöguðum viðmiðunum svörunar við meðferð psoriasis liðagigtar (PsARC), var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu meðferð með ustekinumabi samanborið við lyfleysu. Svörun samkvæmt viðmiðun svörunar við meðferð psoriasis liðagigtar hélst út viku 52 og viku 100. Hjá herra hlutfalli sjúklinga á meðferð með ustekinumabi, sem voru með hryggigt með útlægri liðbólgu sem aðalbirtingarmynd, kom fram 50 og 70 prósent breyting til batnaðar samkvæmt mælikvarða á sjúkdómsvirkni hjá fólki með hryggigt (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)) samanborið við lyfleysu í 24. viku.

Svörun sem kom fram í hópnum sem fengu ustekinumab var svipuð hjá þeim sjúklingum sem fengu samhliða MTX og þeim sem fengu ekki MTX samhliða og hélst út viku 52 og viku 100. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með and-TNF α lyfjum sem fengu ustekinumab náðu betri svörun í 24. viku en sjúklingar sem fengu lyfleysu (ACR 20 svörun í 24. viku varð hjá 37% í hópnum sem fékk 45 mg og 34% í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við 15% í lyfleysuhópnum; p < 0,05) og svörun hélst út viku 52.

Hjá sjúklingum með festumein og/eða fingurbólgu við grunnlínu í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt varð marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og fingurbólgu í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt kom fram marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og tölulegur munur (ekki tölfræðilega marktækur) samkvæmt skori á mælikvarða varðandi fingurbólgu í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumeini og fingurbólgu hélst út viku 52 og viku 100.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Vefrænar skemmdir í hand- og fótleggjum voru tjáðar sem breyting miðað við grunnildi á heildarskori van der Heijde-Sharp (vdH-S score), kvarðanum var breytt fyrir psoriasis liðagigt með því að bæta við liðum í fjarkjúku handa. Fyrirframskilgreind samþætt greining var gerð með sameinuðum niðurstöðum frá 927 þátttakendum úr rannsóknum 1 og 2 á psoriasis liðagigt. Ustekinumab dró tölfraðilega marktækt úr framvindu vefrænna skemmda samanborið við lyfleysu mælt sem breyting frá grunnildi að viku 24 á breyttu heildarskori vdH-S (meðaltal \pm SD skor var $0,97 \pm 3,85$ í lyfleysuhópnum samanborið við $0,40 \pm 2,11$ í ustekinumab hópnum sem fékk 45 mg ($p < 0,05$) og $0,39 \pm 2,40$ í hópnum sem fékk 90 mg ($p < 0,001$). Þessi áhrif komu fram í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt. Áhrifin eru talin koma fram án tillits til samhliða notkunar MTX og hældust út viku 52 (samþætt greining) og viku 100 (rannsókn 1 á psoriasis liðagigt).

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi kom fram marktæk breyting til batnaðar á líkamlegri færni samkvæmt mælikvarða á fötlun (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)) í 24. viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt þýðingamikilli $\geq 0,3$ breytingu til batnaðar frá grunnlínu samkvæmt HAQ-DI skori var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar á HAQ-DI skori frá grunnildi hélst út viku 52 og viku 100.

Marktæk breyting varð til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á lífsgæði hjá fólki með húðsjúkdóma (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku sem hélst út viku 52 og viku 100. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt varð marktæk breyting til batnaðar hjá hópnum sem fengu ustekinumab, samkvæmt skori á mælikvarða á þreytu hjá fólki á meðferð við langvinnum sjúkdómum (Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)), samanborið við lyfleysu í 24 viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt marktækri breytingu til batnaðar með tilliti til þreytu (4 stig á FACIT-F) var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar með tilliti til FACIT stiga hélst út viku 52.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ustekinumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna á aldrinum 6 til 11 ára við meðal til alvarlegu skellupsoriasis í börnum og barnaliðagigt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skellupsoriasis hjá börnum

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dragi úr einkennum og auki heilsutengd lífsgæði hjá börnum 12 ára og eldri með skellupsoriasis.

Verkun ustekinumabs var rannsökuð hjá 110 börnum á aldrinum 12 til 17 ára með miðlungsmikinn eða verulegan skellupsoriasis í fjölsetra, 3. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (CADMUS). Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort lyfleysu ($n = 37$) eða ráðlagðan skammt af ustekinumabi (sjá kafla 4.2; $n = 36$) eða hálfan ráðlagðan skammt af ustekinumabi ($n = 37$) með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sjúklingar sem fengið höfðu lyfleysu fóru yfir á ustekinumab í viku 12.

Sjúklingar með PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 og einkenni á a.m.k. 10% líkamsyfirborðs (BSA), sem gátu gengist undir altæka meðferð eða ljósameðferð, þóttu hæfir til að taka þátt í rannsókninni. Um það bil 60% sjúklinganna höfðu áður verið útsettir fyrir hefðbundinni altækri meðferð eða ljósameðferð. Um það bil 11% sjúklinganna höfðu áður verið útsettir fyrir lífefnalyfjum.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem nær PGA skorinu „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) í viku 12. Aukaendapunktur voru m.a. PASI 75, PASI 90, breyting frá grunnildi á mælikvarða á lífsgæði hjá börnum með húðsjúkdóma (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)), breyting frá grunnildi á heildarskori skv. mælikvarða á lífsgæðum barna (Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)) í viku 12. Þátttakendur sem voru meðhöndlaðir með

ustekinumabi sýndu í viku 12 marktækt meiri breytingu til batnaðar á psoriasis og heilsutengdum lífsgæðum miðað við lyfleysu (tafla 7).

Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni til að fylgjast með virkni. Hlutfall sjúklinga með PGA skorið „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) og hlutfall sem náði PASI 75 sýndi fram á að munur var, milli hópsins sem var meðhöndlaður með ustekinumabi og hópsins sem fékk lyfleysu, í fyrstu heimsókninni eftir upphaf rannsóknar í viku 4 og sem náði síðan hámarki eftir 12 vikur. Breyting til batnaðar m.t.t. PGA, PASI, CDLQI og PedsQL viðhélst út viku 52 (tafla 7).

Tafla 7 Samantekt á aðal- og aukaendapunktum í viku 12 og viku 52

Rannsókn á psoriasis hjá börnum (CADMUS)			
	Vika 12		Vika 52
	Lyfleysa	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi
	N (%)	N (%)	N (%)
Slambiraðaðir sjúklingar	37	36	35
PGA			
PGA „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA „án einkenna“ (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 svörun	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 svörun	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 svörun	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI skor 0 eða 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Breyting frá grunnildi Meðaltal (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI er mælitæki sem er notað í tengslum við húðsjúkdóma til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum. CDLQI skor 0 eða 1 gefur til kynna að það séu engin áhrif á lífsgæði barns.

^c p = 0,002

^d PedsQL: Heildarskor skv. PedsQL er mælikvarði á almenn heilsutengd lífsgæði, þróaður til notkunar hjá börnum og unglingum. N = 36 fyrir lyfleysuhópinn í viku 12.

^e p = 0,028

Á meðan á lyfleysutímabilinu stóð út viku 12 var virknin, hjá bæði hópnum sem fékk ráðlagðan skammt og hópnum sem fékk hálfan ráðlagðan skammt, almennt sambærileg við aðalendapunktinum (69,4% og 67,6%) þó að vísbendingar hafi verið um skammtatengda svörun þegar notuð eru hærri viðmið fyrir virkni (t.d. PGA skorið „án einkenna“ (0), PASI 90). Eftir viku 12 var virkni almennt meiri og henni betur viðhaldið hjá hópnum sem fékk ráðlagðan skammt samanborið við hópinn sem fékk hálfan ráðlagðan skammt þar sem lítilsháttar minnkun á virkni kom oftast fram við lok hvers 12 vikna hlés milli skammta. Öryggi við ráðlagðan skammt og hálfan ráðlagðan skammt var sambærilegt.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi tímans sem það tók að ná hámarksþéttu í sermi (t_{max}) var 8,5 dagar eftir stakan 90 mg skammt undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum. Miðgildi t_{max} ustekinumabs eftir stakan 45 mg eða 90 mg skammt undir húð hjá sjúklingum með psoriasis var sambærilegt við það sem fram kom hjá heilbrigðum einstaklingum.

Nýting (absolute bioavailability) ustekinumabs eftir gjöf staks skammts undir húð var áætlað 57,2% hjá sjúklingum með psoriasis.

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls á lokastigi (Vz) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá psoriasis sjúklingum var frá 57 til 83 ml/kg.

Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill ustekinumabs er ekki þekktur.

Brotthvarf

Miðgildi úthreinsunar (CL) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá sjúklingum með psoriasis var á bilinu 1,99 til 2,34 ml/sólarhring/kg. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) ustekinumabs var um það bil 3 vikur hjá sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt, á bilinu 15-32 dagar í öllum rannsóknnum á psoriasis og psoriasis liðagigt. Í greiningu á lyfjahvörfum ákveðinna hópa, var greinanleg úthreinsun (CL/F) og greinanlegt dreifingarrúmmál (V/F) 0,465 l/sólarhring og 15,7 l, hvort um sig, hjá sjúklingum með psoriasis. Kyn hafði ekki áhrif á CL/F ustekinumabs. Greining á lyfjahvörfum ákveðinna hópa sýndi tilhneigingu til meiri úthreinsunar ustekinumabs hjá sjúklingum sem greindir hafa verið jákvæðir fyrir mótiefnum gegn ustekinumabi.

Línulegt samband

Altæk útsetning ustekinumabs (C_{max} og AUC) jókst í um það bil réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf staks skammts í bláæð á bilinu 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg eða eftir gjöf staks skammts undir húð á bilinu 24 mg til 240 mg hjá sjúklingum með psoriasis.

Stakur skammtur og endurteknir skammtar

Yfirleitt var hægt að meta þéttni ustekinumabs í sermi eftir gjöf staks skammts eða endurtekinna skammta undir húð. Jafnvægisþéttni ustekinumabs í sermi náðist í viku 28 eftir gjöf undir húð í viku 0 og viku 4 sem fylgt var eftir með skömmtum á 12 vikna fresti. Miðgildi lágmarksþéttni við jafnvægi var á bilinu 0,21 µg/ml til 0,26 µg/ml (45 mg) og á bilinu 0,47 µg/ml til 0,49 µg/ml (90 mg) hjá sjúklingum með psoriasis. Það varð engin sýnileg uppsöfnun á ustekinumabi m.t.t. þéttni í sermi þegar það var gefið undir húð á 12 vikna fresti.

Áhrif líkamsþyngdar á lyfjahvörf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með psoriasis reyndist líkamsþyngd vera mikilvægasta breytan sem hafði áhrif á úthreinsun ustekinumabs. Miðgildi CL/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 55% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi V/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 37% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi lágmarksþéttni ustekinumabs í sermi hjá þyngri sjúklingunum (> 100 kg) í 90 mg hópnum var svipað og hjá léttari sjúklingunum (≤ 100 kg) í 45 mg hópnum. Svipaðar niðurstöður komu fram í staðfestandi þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með psoriasis liðagigt.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar lyfjahvarfafraeðilegar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarástarfsemi.

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á öldruðum sjúklingum.

Lyfjahvörf ustekinumabs voru almennt sambærileg milli asískra sjúklinga með psoriasis og sjúklinga með psoriasis sem eru ekki asískir.

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá ákveðnum hópum voru engin merki um áhrif tóbaks og alkóhóls á lyfjahvörf ustekinumabs.

Þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með psoriasis á aldrinum 12 til 17 ára, meðhöndluð með ráðlögðum skammti miðað við þyngd, var almennt sambærileg við þéttni hjá fullorðnum psoriasis sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með fullorðinsskammti, hins vegar var þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með psoriasis, meðhöndluð með hálfum ráðlögðum skammti miðað við þyngd, almennt minni en hjá fullorðnum.

Stjórnun á CYP450 ensímum

Áhrif IL-12 eða IL-23 á stjórnun á CYP450 ensímum voru metin í *in vitro* rannsókn, þar sem notaðar voru lifrarfrumur úr mönnum, sem sýndi fram á að IL-12 og/eða IL-23 í þéttinni 10 ng/ml breytti ekki CYP450 ensímvírkni í mönnum (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4; sjá kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu (t.d. eitúráhrifa á líffæri) fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta og eiturvekunum á þroska og æxlun. Í rannsóknum á eitúráhrifum á þroska og æxlun hjá cynomolgus öpum sáust engar aukaverkanir á frjósemi karldýra og hvorki fæðingargallar né eitúráhrif á þroska. Engar aukaverkanir á frjósemi kvendýra sáust við notkun hliðstæðs mótefnis gegn IL-12/23 í músum.

Skammtastærðir í dýrarannsóknum voru allt að um það bil 45-falt stærri en stærstu sambærilegir skammtar ætlaðir til meðferðar psoriasis sjúklunga og leiddu til hámarksþétni í sermi hjá öpum sem er meira en 100-falt hærri en sést hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ustekinumabs voru ekki framkvæmdar vegna skorts á viðeigandi líkönum fyrir mótefni sem ekki hafa milliverkun við IL-12/23 p40 úr nagdýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histídín
L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat
Pólýsorbat 80
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið hettuglas í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

0,5 ml lausn í 2 ml hettuglasi af gerð I lokuðu með húðuðum bútýlgúmmítappa. STELARA er afgreitt í pakkningu með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í STELARA hettuglasinu. Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða mislitunar fyrir gjöf undir húð. Lausnin er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða ljósgul og getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Þetta útlit er ekki óalgengt í próteinlausnum. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislituð eða skýjuð, eða ef framandi agnir eru til staðar. Fyrir notkun

á að láta STELARA ná stofuhita (í u.þ.b. 30 mínútur). Nákvæmar leiðbeiningar um notkun er að finna í fylgiseðlinum.

STELARA inniheldur ekki rotvarnarefni og þess vegna á ekki að nota lyf sem verður eftir í hettuglasinu eða sprautunni. Stelara fæst í sæfðu, einnota hettuglasi. Aldrei má endurnota sprautuna, nálina eða hettuglasið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/494/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16.01.2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

STELARA 90 mg stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml.

Ustekinumab er að öllu leyti manna IgGκ einstofna mótefni fyrir interleukín (IL)-12/23 framleitt í mergæxlisfrumum úr músum með DNA samrunaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skellupsoriasis

STELARA er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellupsoriasis (plaque psoriasis) hjá fullorðnum sem ekki hafa svarað, hafa frábendingu eða óþol fyrir annarri altækri meðferð þar á meðal ciclosporini, methotrexati (MTX) eða PUVA (psoralen og útfjólubláir geislar A) (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

STELARA er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellupsoriasis (plaque psoriasis) hjá unglíngum 12 ára og eldri þar sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn með annarri altækri meðferð eða ljósmeðferð eða óþol er fyrir þessum meðferðum (sjá kafla 5.1).

Psoriasis liðagigt

Stelara eitt sér eða í samsettri meðferð með MTX er ætlað til meðferðar við virkri psoriasis liðagigt hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með ólífrænum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) hefur reynst ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

STELARA er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á psoriasis eða psoriasis liðagigt.

Skammtar

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af STELARA er 45 mg upphafsskammtur gefinn undir húð fylgt eftir með 45 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Sjúklingar með líkamsþyngd > 100 kg

Fyrir sjúklinga sem eru > 100 kg að þyngd er upphafsskammturinn 90 mg undir húð, sem fylgt er eftir með 90 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sýnt var fram á að hjá þessum sjúklingum voru 45 mg einnig gagnleg. Hins vegar leiddu 90 mg til meiri virkni. (sjá kafla 5.1, töflu 4)

Psoriasis liðagigt

Ráðlögð skömmtun STELARA er 45 mg upphafsskammtur, gefinn undir húð, eftir það er gefinn 45 mg skammtur 4 vikum síðar og síðan á 12 vikna fresti eftir það. Sem annan valkost má nota 90 mg hjá sjúklingum sem vega > 100 kg.

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa enga svörun sýnt þegar meðferð hefur staðið allt að 28 vikur.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

STELARA hefur ekki verið rannsakað í þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun STELARA hjá börnum yngri en 12 ára.

Skellupsoriasis hjá börnum (12 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur af STELARA miðað við líkamsþyngd kemur fram hér fyrir neðan (töflur 1 og 2). STELARA á að gefa á viku 0 og 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Tafla 1 Ráðlagður skammtur af STELARA við psoriasis hjá börnum

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn	Ráðlagður skammtur
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a Til að reikna inndælingarrúmmálið (ml) fyrir sjúklinga < 60 kg, skal nota eftirfarandi formúlu: $l\text{íkamsþyngd (kg)} \times 0,0083$ (ml/kg) eða sjá töflu 2. Námunda skal reiknaða rúmmálið að næsta 0,01 ml og gefa lyfið með sprautu með 1 ml kvarða. Til er 45 mg hettuglas fyrir börn sem þurfa að fá minna en fullan 45 mg skammt.

Tafla 2 Inndælingarrúmmál STELARA við psoriasis hjá börnum < 60 kg

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn (kg)	Skammtur (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38

47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Lyfjagjöf

STELARA er til notkunar undir húð. Forðast skal að velja stungustað á húð þar sem einkenni eru um psoriasis ef hægt er.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð geta sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra gefið inndælingu með STELARA ef lækurinn telur að það sé viðeigandi. Engu að síður skal lækurinn tryggja viðeigandi eftirfylgni með sjúklingunum. Sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra skal kennt að sprauta ávisuðum skammti af STELARA samkvæmt leiðbeiningum sem gefnar eru í fylgiseðlinum. Heildarleiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðlinum.

Sjá kafla 6.6 fyrir nánari fyrirmæli um undirbúning og sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virk berklasýking, sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sýkingar

Ustekinumab getur haft tilhneigingu til að auka hættuna á sýkingum og endurvirkjun óvirkra sýkinga. Í klínískum rannsóknum hafa sést alvarlegar bakteríu-, sveppa- og veirusýkingar hjá sjúklingum á STELARA (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar íhugað er hvort gefa skuli sjúklingum með langvinna sýkingu eða sögu um endurtekna sýkingu STELARA (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með STELARA er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. STELARA á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu áður en STELARA er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með STELARA er hafin hjá sjúklingum með sögu um óvirka eða virka berkla þar sem viðeigandi meðferð hefur ekki verið staðfest. Fylgjast skal vel með ummerkjum og einkennum virkrar berklasýkingar hjá sjúklingum á STELARA meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur.

Sjúklingum skal sagt að leita læknishjálpar ef ummerki eða einkenni sem gefa til kynna sýkingu koma í ljós. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal fylgjast náið með honum og ekki skal gefa STELARA fyrr en komist hefur verið fyrir sýkinguna.

Illkynja sjúkdómar

Ónæmisbælandi lyf eins og ustekinumab hafa tilhneingingu til að auka hættuna á illkynja sjúkdómum. Sumir sjúklinganna sem fengu STELARA í klínískum rannsóknum fengu illkynja sjúkdóma í húð eða annars staðar í líkamanum (sjá kafla 4.8).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða sjúklingum sem halda áfram meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan þeir voru á STELARA meðferð. Þess vegna skal gæta varúðar þegar íhugað er að gefa þessum sjúklingum STELARA.

Fylgjast ætti með öllum sjúklingum með tilliti til þess hvort húðkrabbamein sem er ekki sortuæxli (non-melanoma) komi fram, sérstaklega þeim sem eru eldri en 60 ára, með sögu um langvarandi ónæmisbælandi meðferð eða sögu um PUVA meðferð (sjá kafla 4.8).

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins, sem í sumum tilvikum hafa komið fram nokkrum dögum eftir meðferð. Bráðafnæmi og ofsabjúgur hafa komið fram. Ef bráðafnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð eiga sér stað skal hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf STELARA. (sjá kafla 4.8).

Ónæmisaðgerðir

Mælt er með því að gefa ekki lifandi veiru- eða bakteríubóluefni (svo sem Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)) samhliða STELARA. Sérstakar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum sem höfðu nýlega fengið lifandi veirubóluefni eða lifandi bakteríubóluefni. Engin gögn eru til um smit vegna lifandi bóluefna (secondary transmission) hjá sjúklingum á STELARA meðferð. Fyrir bólusetningu með lifandi veiru- eða bakteríubóluefni skulu líða að minnsta kosti 15 vikur frá síðasta skammti af STELARA og hægt er að hefja meðferðina að nýju í fyrsta lagi 2 vikum eftir bólusetninguna. Læknar skulu leita upplýsinga og leiðbeininga um samhliða notkun ónæmisbælandi lyfs eftir gjöf bóluefnis í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomand bóluefni.

Sjúklingum sem eru á STELARA meðferð má gefa óvirkjað bóluefni eða bóluefni sem ekki er lifandi.

Langvarandi meðferð með STELARA bælir ekki vessabundna (humoral) ónæmissvörun við pneumókokka fjölsykra- eða stífkrampabóluefnum (sjá kafla 5.1).

Samtímis ónæmisbælandi meðferð

Í rannsóknum á psoriasis hafa öryggi og verkun STELARA samhliða ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum eða ljósamedferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á psoriasis liðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun STELARA. Gæta skal varúðar þegar íhuguð er samhliða notkun ónæmisbælandi efna og STELARA og þegar verið er að skipta úr öðru ónæmisbælandi lífefnalyfi (sjá kafla 4.5).

Afnæmingarmeðferð

STELARA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa gengist undir afnæmingarmeðferð (allergy immunotherapy). Ekki er vitað hvort STELARA geti haft áhrif á afnæmingarmeðferð.

Alvarlegir húðkvillar

Greint hefur verið frá skinnflagningsbólgu (exfoliative dermatitis) eftir ustekinumab-meðferð hjá sjúklingum með psoriasis (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem eru með skellupsoriasis geta þróað með sér psoriasis ásamt roða (erythrodermic psoriasis) með einkennum sem kunna að vera klínískt ógreinanleg frá skinnflagningsbólgu, en það er hluti af náttúrulegu ferli sjúkdómsins. Læknar ættu að líta á það sem hluta af eftirliti að vera vakandi fyrir einkennum psoriasis ásamt roða eða skinnflagningsbólgu hjá psoriasis sjúklingi. Ef slík einkenni koma fyrir skal grípa til viðeigandi meðferðar. Stöðva skal meðferð með STELARA ef grunur er um viðbrögð við lyfinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Samanburður á sjúklingum eldri en 65 ára og yngri sjúklingum sem fengu STELARA leiddi ekki í ljós neinn heildarmun á virkni og öryggi, hins vegar var fjöldi sjúklinga sem voru 65 ára og eldri ekki nægjanlegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar. Vegna þess að almennt er tíðni sýkinga hærrí meðal eldri sjúklinga ætti að gæta varúðar við meðferð fyrir aldraða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða STELARA (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum í mönnum. Í greiningum á lyfjahvörfum hjá þýði í III. stigs rannsóknunum voru áhrif þeirra lyfja sem algengast er að séu notuð samhliða hjá psoriasis sjúklingum (þar á meðal parasetamól, íbúprófen, acetýlsalicýlsýra, metformín, atorvastatín og levótýroxín) á lyfjahvörf ustekinumabs rannsókuð. Við samhliða gjöf voru engar vísbendingar um milliverkanir við þessi lyf. Grundvöllurinn fyrir þessari greiningu var sá að að minnsta kosti 100 sjúklingar ($> 5\%$ af rannsóknarþýði) væru meðhöndlaðir með þessum lyfjum samhliða, í að minnsta kosti 90% af tímalengd rannsóknarinnar. Samhliða notkun MTX, bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID) og barkstera til inntöku eða fyrri útsetning fyrir and-TNF α lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með psoriasis liðagigt.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn benda ekki til þess að aðlaga þurfi skammta hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni (sjá kafla 5.2).

Í rannsóknum á psoriasis hafa öryggi og virkni STELARA samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum og ljósmeðferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á psoriasis liðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun STELARA (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 vikur eftir meðferð.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun ustekinumab á meðgöngu. Dýrarannsóknir gefa ekki til kynna bein eða óbein skaðleg áhrif í tengslum við meðgöngu, fósturvísi/fóstur þroska, fæðingu eða þroska ungbarna (sjá kafla 5.3). Til varúðar er ráðlegt að forðast notkun STELARA á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort ustekinumab skilst út í brjóstamjólki. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað ustekinumabs í mjólk í litlu magni. Ekki er vitað hvort ustekinumab frásogast út í blóðið eftir inntöku. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti, af völdum ustekinumabs, verður að taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstgjöf meðan á meðferð stendur og í allt að 15 vikur eftir meðferð eða hvort hætta skuli meðferð með STELARA, m.t.t. ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af STELARA meðferð fyrir konuna.

Frjósemi

Áhrif ustekinumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

STELARA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar (> 5%) á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt hjá fullorðnum, þar sem ustekinumab var notað, voru nefkoksbólga, höfuðverkur og sýking í efri hluta öndunarvegjar. Flestar þeirra voru álitnar vægar og kröfðust ekki stöðvunar meðferðar. Alvarlegasta aukaverkun af STELARA sem greint hefur verið frá er ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Gögn um öryggi sem lýst er að neðan sýna útsetningu hjá fullorðnum fyrir ustekinumabi í 7 annars og þriðja stigs samanburðarrannsóknum hjá 4.135 sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt, þar af fengu 3.256 meðferð með ustekinumabi í að minnsta kosti 6 mánuði, 1.482 fengu meðferð í að minnsta kosti 4 ár og 838 fengu meðferð í að minnsta kosti 5 ár.

Tafla 3 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt hjá fullorðnum og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni: Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: Tannskýkingar, sýking í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga, ristill, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar.
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal útbrot, ofsakláði) Mjög sjaldgæfar: Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi, ofsabjúgur)
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar: Þunglyndi
Taugakerfi	Algengar: Svimi, höfuðverkur Sjaldgæfar: andlitstaugarlömun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar: Verkur í munnkoki Sjaldgæfar: Nefstífla
Meltingarfæri	Algengar: Niðurgangur, ógleði
Húð og undirhúð	Algengar: Kláði Sjaldgæfar: Graftarbólupsoriasis, húðflögnun Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað Sjaldgæfar: Viðbrögð á stungustað (þar á meðal blæðing, margúll, hersli, bólga og kláði)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt var tíðni sýkinga eða alvarlegra sýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu ustekinumabmeðferð og þeim sem fengu lyfleysu. Í þeim hluta klínískra rannsókna á sjúklingum með psoriasis og sjúklingum með psoriasis liðagigt þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni sýkinga 1,27 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og 1,17 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Alvarlegar sýkingar voru 0,01 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (5 alvarlegar sýkingar á 616 sjúklingaár í eftirfylgni) og 0,01 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4 alvarlegar sýkingar á 287 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4).

Á bæði þeim tímabilum klínískra rannsókna á psoriasis og psoriasis liðagigt þar sem var samanburðarhópur og ekki, sem gefa mynd af útsetningu í 9.848 sjúklingaár hjá 4.135 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,1 ár, 3,2 ár í rannsóknum á psoriasis og 1,0 ár í rannsóknum á psoriasis liðagigt. Tíðni sýkinga var 0,86 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og tíðni alvarlegra aukaverkana var 0,01 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (107 alvarlegar sýkingar á 9.848 sjúklingaárum í eftirfylgni) og á meðal alvarlegra sýkinga sem greint var frá voru sarþbólga, húðbeðsbólga, lungnabólga, sýklasótt, botnlangabólga og gallblöðrubólga.

Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar með óvirkar berkласýkingar, sem voru meðhöndlaðir samhliða með isoniazíði, ekki berkla.

Illkynja sjúkdómar

Í þeim hluta klínísku rannsóknanna á psoriasis og psoriasis liðagigt þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni illkynja sjúkdóma að undanskildu húðkrabbameini sem ekki var sortuæxli, 0,16 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni fyrir sjúklinga meðhöndlaða með ustekinumabi (1 sjúklingur á 615 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,35 hjá sjúklingum á lyfleysu (1 sjúklingur á 287 sjúklingaár í eftirfylgni). Tíðni húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli var 0,65 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (4 sjúklingar á 615 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,70 hjá sjúklingum á lyfleysu (2 sjúklingar á 287 sjúklingaár í eftirfylgni).

Á samanburðartímabilum og tímabilum án samanburðar í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt sem gefa mynd af útsetningu í 9.848 sjúklingaár hjá 4.135 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,1 ár, 3,2 ár í rannsóknum á psoriasis og 1,0 ár í rannsóknum á psoriasis liðagigt. Greint var frá illkynja sjúkdómum, að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, hjá 55 sjúklingum á 9.830 sjúklingaár í eftirfylgni (tíðnin var 0,56 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi). Þessi tíðni illkynja sjúkdóma sem skráð var hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi var sambærileg þeirri tíðni sem búast má við í samfélaginu almennt (staðlað tíðnihlutfall = 0,92 [95% öryggisbil: 0,69, 1,20], aðlagð fyrir aldri, kyni og kynstofni). Þeir illkynja sjúkdómar sem komu oftast fyrir að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli voru krabbamein í blöðruhálskirtli, sortuæxli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein. Tíðni húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli var 0,50 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi (49 sjúklingur á 9.815 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4). Hlutfall sjúklinga með grunnfrumukrabbamein á móti þeim sem voru með flöguþekjukrabbamein (4:1) er sambærilegt því hlutfalli sem búast má við í samfélaginu almennt (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð

Á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum á ustekinumabi hjá sjúklingum með psoriasis og sjúklingum með psoriasis liðagigt var greint frá útbrotum og ofsakláða hjá < 1% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Mótefnamyndun

Innan við 8% sjúklinga sem fengu ustekinumab í klínískum rannsóknum mynduðu mótefni gegn ustekinumabi. Engin augljós tengsl komu fram á milli myndunar mótefna gegn ustekinumabi og viðbragða á stungustað. Meirihluti sjúklinga sem mældust með mótefni gegn ustekinumabi voru með

hlutleysandi mótefni. Tilhneiging var til minni virkni hjá sjúklingum sem höfðu myndað mótefni gegn ustekinumabi, hins vegar útilokuðu mótefnin ekki klíníska svörun.

Börn

Aukaverkanir hjá börnum 12 ára og eldri með skellupsoriasis

Öryggi ustekinumabs hefur verið rannsakað í 3. stigs rannsókn hjá 110 sjúklingum á aldrinum frá 12 til 17 ára í allt að 60 vikur. Í þessari rannsókn voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar þeim sem komu fram í fyrri rannsóknum á skellupsoriasis hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir stakir 6 mg/kg skammtar í æð án skammtatakmarkandi eituráhrifa. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til ummerkja eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðhöndlun einkenna hafin samstundis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukin hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Verkunarháttur

Ustekinumab er einstofna mótefni sem er að öllu leyti manna IgG_k sem binst með mikilli sérhæfni sameiginlegu p40 próteinbyggingareiningu frumuboðefnanna interleukin (IL)-12 og IL-23 hjá mönnum. Ustekinumab hamlar virkni IL-12 og IL-23 hjá mönnum með því að hindra að p40 bindist IL-12Rβ1 viðtakapróteini sem tjáð er á yfirborði ónæmisfrumna. Ustekinumab getur ekki bundist IL-12 eða IL-23 sem þegar er bundið IL-12Rβ1 viðtaka á yfirborði frumu. Þess vegna er ekki líklegt að ustekinumab eigi þátt í komplement- eða mótefna-miðlaðri eiturverkun á frumum með IL-12 og/eða IL-23 viðtaka. IL-12 og IL-23 eru frumuboðefni sem eru misleit tvennd (heterodimeric) og sem er seytt af virkjuðum frumum sem tjá mótefnavaka, svo sem átfrumum og griplufrumum (dendritic cells) og bæði frumuboðefnin taka þátt í ónæmisstarfsemi. IL-12 örvar náttúrlulegar drápsfrumur (natural killers (NK)) og ræsir sérhæfingu CD4⁺ Tfrumna gegn T hjálparfrumu 1(Th1) svipgerð, IL-23 virkjar leið fyrir T 17 hjálparfrumur (Th17). Hins vegar hefur óeðlileg stjórnun á IL 12 og IL 23 verið tengd ónæmismiðluðum sjúkdómum eins og psoriasis og psoriasis liðagigt.

Með því að bindast sameiginlegri p40 undireiningu IL-12 og IL-23 hefur ustekinumab klíníska verkun bæði á psoriasis og psoriasis liðagigt með því að trufla leiðir Th1 og Th17 frumuboðefna sem eru meginþættir í meinafræði þessara sjúkdóma.

Ónæming

Meðan á langtíma framlengingu á psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2) stóð sýndu fullorðnir sjúklingar, sem fengu meðferð með STELARA í að minnsta kosti 3,5 ár, svipaða móefnasvörun við bæði pneumókokka fjölsykra- og stífkrampabóluefnum og samanburðarhópur psoriasis sjúklinga sem ekki fékk altæka (systemic) meðferð. Svipað hlutfall fullorðinna sjúklinga myndaði verndandi magn af and-pneumókokka- og and-stífkrampamótefnum og mótefnatítur voru svipaðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með STELARA og sjúklingum í samanburðarhópnum.

Verkun

Skellupsoriasis (fullorðnir)

Öryggi og verkun ustekinumabs voru metin hjá 1.996 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellupsoriasis sem gátu gengist undir ljósameðferð eða altæka meðferð. Auk þess voru ustekinumab og etanercept borin saman í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfi þar sem matsaðilinn var blindaður hjá sjúklingum með miðlungs mikinn eða verulegan skellupsoriasis sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir ciclosporini, MTX eða PUVA.

Í psoriasis rannsókn 1 (PHOENIX 1) voru 766 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 53% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingar fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með sama skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16, sem fylgt var eftir með skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem upphaflega fengu ustekinumab skv. slembiröðun og sem náðu PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index - að minnsta kosti 75% bati miðað við grunngildi) bæði í viku 28 og viku 40 var slembiraðað á ný til að fá annaðhvort ustekinumab á 12 vikna fresti eða lyfleysu (þ.e. afturköllun meðferðar). Sjúklingum sem var slembiraðað á ný og fengu lyfleysu í viku 40 byrjuðu aftur að nota ustekinumab í upphaflegum skömmtum þegar þeir fundu fyrir 50% minnkun á þeim árangri sem náðist í viku 40 samkvæmt PASI. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 76 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2) voru 1.230 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 61% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingu fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með viðbótarskammti í viku 16. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í psoriasis rannsókn 3 (ACCEPT) voru 903 sjúklingar með miðlungs mikinn eða verulegan psoriasis sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir öðrum altækum meðferðum metnir, verkun ustekinumabs og etanercepts var borin saman og öryggi ustekinumabs og etanercepts metið. Í 12 vikna hluta samanburðarrannsóknarinnar með lyfi var sjúklingum slembiraðað og fengu etanercept (50 mg tvisvar í viku), ustekinumab 45 mg í viku 0 og 4 eða ustekinumab 90 mg í viku 0 og 4.

Sjúkdómseinkenni voru í upphafi almennt sambærileg fyrir alla meðferðarhópana í psoriasis rannsókn 1 og 2 með PASI miðgildi í upphafi frá 17 til 18, miðgildi yfirborðsflatarmáls líkamans í ≥ 20 og miðgildi DLQI (Dermatology Life Quality Index) á bilinu 10 til 12. Um það bil einn þriðji (psoriasis rannsókn 1) og einn fjórði (psoriasis rannsókn 2) hluti sjálfboðaliðanna hafði psoriasis gigt (Psoriatic Arthritis (PsA)). Svipaður alvarleiki sjúkdóms sást einnig í psoriasis rannsókn 3.

Aðalendapunkturinn í þessum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem sýndu svörun samkvæmt PASI 75 frá upphafi að viku 12 (sjá töflur 4 og 5).

Tafla 4 Samantekt á klínískri svörun í psoriasis rannsókn 1 (PHOENIX 1) og psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2)

	Vika 12 2 skammtar (vika 0 og vika 4)			Vika 28 3 skammtar (vika 0, vika 4 og vika 16)	
	lyfleysa	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis rannsókn 1					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	255	255	256	250	243
PASI 50 svörun N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 svörun N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)

PASI 90 svörun N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 svörun N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 svörun N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasis rannsókn 2					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	410	409	411	397	400
PASI 50 svörun N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 svörun N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 svörun N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 svörun N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 svörun N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við lyfleysu

^b PGA = Heildarmat læknis (Physician Global Assessment)

Tafla 5 Samantekt á klínískri svörun í viku 12 í psoriasis rannsókn 3 (ACCEPT)

	Psoriasis rannsókn 3		
	Etanercept 24 skammtar (50 mg tvisvar í viku)	Ustekinumab 2 skammtar (vika 0 and vika 4)	
		45 mg	90 mg
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	347	209	347
PASI 50 svörun N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 svörun N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 svörun N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 svörun N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	96	58	103
PASI 75 svörun N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við etanercept.

^b p = 0,012 fyrir ustekinumab 45 mg miðað with etanercept.

Í psoriasis rannsókn 1 hélst PASI 75 skor marktækt betur með samfelldri meðferð samanborið við að hætta meðferð (p < 0,001). Svipaðar niðurstöður sáust fyrir hvern skammt af ustekinumabi. Á 1 ári (í viku 52) höfðu 89% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 63% af sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt) (p < 0,001). Á 18 mánuðum (í viku 76) höfðu 84% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 19% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt). Á 3 árum (í viku 148) höfðu 82% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun. Á 5 árum (í viku 244) höfðu 80% sjúklinga sem var slembiraðað á ný í viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun.

Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu og sem hófu að nýju upphaflega ustekinumab meðferð eftir að hafa misst ≥ 50% af árangrinum skv. PASI kvarða sýndu 85% PASI 75 svörun á ný innan 12 vikna eftir að meðferð var hafin að nýju.

Í psoriasis rannsókn 1 sást marktækt meiri hækkun frá upphafi í viku 2 og viku 12 á DLQI hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Árangurinn hélst framyfir viku 28. Á sama hátt sást marktækur árangur í psoriasis rannsókn 2 í viku 4 og viku 12 sem hélst fram yfir viku 24. Í psoriasis rannsókn 1 var árangur m.t.t. psoriasis í nöglum (Nail Psoriasis Severity Index), heildarstigum líkamlegra og andlegra þátta á SF-36 og kláða VAS (Visual Analogue Scale) marktækur hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Í psoriasis rannsókn 2 var einnig marktækur árangur skv. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire) í báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu.

Psoriasis liðagigt (fullorðnir)

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dregur úr einkennum og bætir líkamlega færni og eykur heilsutengd lífsgæði og dregur úr framvindu útlægra liðskemmda hjá sjúklingum með virka psoriasis liðagigt.

Öryggi og verkun ustekinumabs var metin hjá 927 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka psoriasis liðagigt (≥ 5 bólgur liðir og ≥ 5 aumur liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD). Að minnsta kosti 6 mánuðir voru síðan sjúklingarnir í þessum rannsóknnum höfðu greinst með psoriasis liðagigt. Sjúklingar með sérhverja undirtegund psoriasis liðagigtar voru teknir inn í rannsóknirnar, þ.m.t. fjölliðabólga án vísbendinga um gigtarhnúta (39%), hryggigt með útlægri líbólgu (28%), ósamhverf útlæg liðbólga (21%), sjúkdómur sem náði til liða milli fjarkjúka (12%) og liðbólga með afmyndun liða (0,5%). Yfir 70% og 40% sjúklinganna í báðum rannsóknunum voru með festumein (enthesitis) og fingurbólgur (dactylitis) við grunnlínu, talið í sömu röð. Sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með ustekinumabi 45 mg, 90 mg, eða lyfleysu undir húð í viku 0 og 4. viku og eftir það var gefinn skammtur á 12 vikna fresti. Um það bil 50% sjúklinganna var áfram á stöðugum skammti af MTX (≤ 25 mg/viku).

Í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt (PSUMMIT I) og rannsókn 2 á psoriasis liðagigt (PSUMMIT II) höfðu 80% og 86% sjúklinganna, talið í sömu röð, áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Í rannsókn 1 máttu sjúklingarnir ekki hafa fengið fyrri meðferð með and-TNF α (anti-tumour necrosis factor (TNF) α lyfi. Í rannsókn 2 hafði meirihluti (58%, n = 180) sjúklinganna fengið áður meðferð með a.m.k. einu and-TNF α lyfi, af þeim höfðu yfir 70% hætt á and-TNF α meðferð á einhvejum tímamarki meðferðarinnar vegna verkunarbrests eða óþols.

Einkenni

Meðferð með ustekinumabi leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á viðmiðunarþáttum sjúkdómsvirkni í 24. viku, samanborið við lyfleysu. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun (American College of Rheumatology) í 24. viku. Lykilniðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 6 hér fyrir neðan.

Tafla 6 Fjöldi sjúklinga sem höfðu náð klíniskri svörun í 24. viku í rannsókn 1 (PSUMMIT I) og rannsókn 2 (PSUMMIT II) á psoriasis liðagigt.

	Psoriasis liðagigt, rannsókn 1			Psoriasis liðagigt, rannsókn 2		
	Lyfleysa	45 mg	90 mg	Lyfleysa	45 mg	90 mg
Fjöldi sjúklinga sem völdust í rannsóknina	206	205	204	104	103	105
ACR 20 svörun, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 svörun, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 svörun, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Fjöldi sjúklinga með $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 svörun, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a

PASI 90 svörun, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Bæði PASI 75 og ACR 20 svörun, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 svörun, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 svörun, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 svörun, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 svörun, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = ekki marktækt

^d Fjöldi sjúklinga með psoriasis á húð á ≥ 3% líkamsyfirborðs (BSA) við grunnlínu

Breyting til batnaðar á ACR 20, 50 og 70 svörun hélt áfram eða hélst út viku 52 (rannsókn 1 og 2 á psoriasis liðagigt) og viku 100 (rannsókn 1 á psoriasis liðagigt). Í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 100 hjá 57% eftir 45 mg og hjá 64% eftir 90 mg. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 52 hjá 47% eftir 45 mg og hjá 48% eftir 90 mg.

Hlutfall sjúklinga sem hafði svarað meðferð í 24. viku, samkvæmt aðlöguðum viðmiðunum svörunar við meðferð psoriasis liðagigtar (PsARC), var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu meðferð með ustekinumabi samanborið við lyfleysu. Svörun samkvæmt viðmiðun svörunar við meðferð psoriasis liðagigtar hélst út viku 52 og viku 100. Hjá herra hlutfalli sjúklinga á meðferð með ustekinumabi, sem voru með hryggigt með útlægri liðbólgu sem aðalbirtingarmynd, kom fram 50 og 70 prósent breyting til batnaðar samkvæmt mælikvarða á sjúkdómsvirkni hjá fólki með hryggigt (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)) samanborið við lyfleysu í 24. Viku.

Svörun sem kom fram í hópnum sem fengu ustekinumab var svipuð hjá þeim sjúklingum sem fengu samhliða MTX og þeim sem fengu ekki MTX samhliða og hélst út viku 52 og viku 100. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með and-TNF α lyfjum sem fengu ustekinumab náðu betri svörun í 24. viku en sjúklingar sem fengu lyfleysu (ACR 20 svörun í 24. viku varð hjá 37% í hópnum sem fékk 45 mg og 34% í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við 15% í lyfleysuhópnum; p < 0,05) og svörun hélst út viku 52.

Hjá sjúklingum með festumein og/eða fingurbólgu við grunnlínu í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt varð marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og fingurbólgu í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt kom fram marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og tölulegur munur (ekki tölfræðilega marktækur) samkvæmt skori á mælikvarða varðandi fingurbólgu í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumeini og fingurbólgu hélst út viku 52 og viku 100.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Vefrænar skemmdir í hand- og fótleggjum voru tjáðar sem breyting miðað við grunnildi á heildarskori van der Heijde-Sharp (vdH-S score), kvarðanum var breytt fyrir psoriasis liðagigt með því að bæta við liðum í fjarkjúku handa. Fyrirframskilgreind samþætt greining var gerð með sameinuðum niðurstöðum frá 927 þátttakendum úr rannsóknum 1 og 2 á psoriasis liðagigt. Ustekinumab dró tölfraðilega marktækt úr framvindu vefrænna skemmda samanborið við lyfleysu mælt sem breyting frá grunnildi að viku 24 á breyttu heildarskori vdH-S (meðaltal \pm SD skor var $0,97 \pm 3,85$ í lyfleysuhópnum samanborið við $0,40 \pm 2,11$ í ustekinumab hópnum sem fékk 45 mg ($p < 0,05$) og $0,39 \pm 2,40$ í hópnum sem fékk 90 mg ($p < 0,001$). Þessi áhrif komu fram í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt. Áhrifin eru talin koma fram án tillits til samhliða notkunar MTX og hældust út viku 52 (samþætt greining) og viku 100 (rannsókn 1 á psoriasis liðagigt).

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi kom fram marktæk breyting til batnaðar á líkamlegri færni samkvæmt mælikvarða á fötlun (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)) í 24. viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt þýðingamikilli $\geq 0,3$ breytingu til batnaðar frá grunnlínu samkvæmt HAQ-DI skori var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar á HAQ-DI skori frá grunnildi hélst út viku 52 og viku 100.

Marktæk breyting varð til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á lífsgæði hjá fólki með húðsjúkdóma (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku sem hélst út viku 52 og viku 100. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt varð marktæk breyting til batnaðar hjá hópnum sem fengu ustekinumab, samkvæmt skori á mælikvarða á þreytu hjá fólki á meðferð við langvinnum sjúkdómum (Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)), samanborið við lyfleysu í 24 viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt marktækri breytingu til batnaðar með tilliti til þreytu (4 stig á FACIT-F) var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar með tilliti til FACIT stiga hélst út viku 52.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ustekinumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna á aldrinum 6 til 11 ára við meðal til alvarlegu skellupsoriasis í börnum og barnaliðagigt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skellupsoriasis hjá börnum

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dragi úr einkennum og auki heilsutengd lífsgæði hjá börnum 12 ára og eldri með skellupsoriasis.

Verkun ustekinumabs var rannsökuð hjá 110 börnum á aldrinum 12 til 17 ára með miðlungsmikinn eða verulegan skellupsoriasis í fjölsetra, 3. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (CADMUS). Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort lyfleysu ($n = 37$) eða ráðlagðan skammt af ustekinumabi (sjá kafla 4.2; $n = 36$) eða hálfan ráðlagðan skammt af ustekinumabi ($n = 37$) með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sjúklingar sem fengið höfðu lyfleysu fóru yfir á ustekinumab í viku 12.

Sjúklingar með PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 og einkenni á a.m.k. 10% líkamsyfirborðs (BSA), sem gátu gengist undir altæka meðferð eða ljósmeðferð, þóttu hæfir til að taka þátt í rannsókninni. Um það bil 60% sjúklinganna höfðu áður verið útsettir fyrir hefðbundinni altækri meðferð eða ljósmeðferð. Um það bil 11% sjúklinganna höfðu áður verið útsettir fyrir lífefnalyfjum.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem nær PGA skorinu „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) í viku 12. Aukaendapunktur voru m.a. PASI 75, PASI 90, breyting frá grunnildi á mælikvarða á lífsgæði hjá börnum með húðsjúkdóma (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)), breyting frá grunnildi á heildarskori skv. mælikvarða á lífsgæðum barna (Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)) í viku 12. Þátttakendur sem voru meðhöndlaðir með

ustekinumabi sýndu í viku 12 marktækt meiri breytingu til batnaðar á psoriasis og heilsutengdum lífsgæðum miðað við lyfleysu (tafla 7).

Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni til að fylgjast með virkni. Hlutfall sjúklinga með PGA skorið „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) og hlutfall sem náði PASI 75 sýndi fram á að munur var, milli hópsins sem var meðhöndlaður með ustekinumabi og hópsins sem fékk lyfleysu, í fyrstu heimsókninni eftir upphaf rannsóknar í viku 4 og sem náði síðan hámarki eftir 12 vikur. Breyting til batnaðar m.t.t. PGA, PASI, CDLQI og PedsQL viðhélst út viku 52 (tafla 7).

Tafla 7 Samantekt á aðal- og aukaendapunktum í viku 12 og viku 52

Rannsókn á psoriasis hjá börnum (CADMUS)			
	Vika 12		Vika 52
	Lyfleysa	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi
	N (%)	N (%)	N (%)
Slambiraðaðir sjúklingar	37	36	35
PGA			
PGA „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA „án einkenna“ (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 svörun	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 svörun	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 svörun	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI skor 0 eða 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Breyting frá grunnildi Meðaltal (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI er mælitæki sem er notað í tengslum við húðsjúkdóma til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum. CDLQI skor 0 eða 1 gefur til kynna að það séu engin áhrif á lífsgæði barns.

^c p = 0,002

^d PedsQL: Heildarskor skv. PedsQL er mælikvarði á almenn heilsutengd lífsgæði, þróaður til notkunar hjá börnum og unglingum. N = 36 fyrir lyfleysuhópinn í viku 12.

^e p = 0,028

Á meðan á lyfleysutímabilinu stóð út viku 12 var virknin, hjá bæði hópnum sem fékk ráðlagðan skammt og hópnum sem fékk hálfan ráðlagðan skammt, almennt sambærileg við aðalendapunktinum (69,4% og 67,6%) þó að vísbendingar hafi verið um skammtatengda svörun þegar notuð eru hærri viðmið fyrir virkni (t.d. PGA skorið „án einkenna“ (0), PASI 90). Eftir viku 12 var virkni almennt meiri og henni betur viðhaldið hjá hópnum sem fékk ráðlagðan skammt samanborið við hópinn sem fékk hálfan ráðlagðan skammt þar sem lítilsháttar minnkun á virkni kom oftast fram við lok hvers 12 vikna hlés milli skammta. Öryggi við ráðlagðan skammt og hálfan ráðlagðan skammt var sambærilegt.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi tímans sem það tók að ná hámarksþéttni í sermi (t_{max}) var 8,5 dagar eftir stakan 90 mg skammt undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum. Miðgildi t_{max} ustekinumabs eftir stakan 45 mg eða 90 mg skammt undir húð hjá sjúklingum með psoriasis var sambærilegt við það sem fram kom hjá heilbrigðum einstaklingum.

Nýting (absolute bioavailability) ustekinumabs eftir gjöf staks skammts undir húð var áætlað 57,2% hjá sjúklingum með psoriasis.

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls á lokastigi (Vz) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá psoriasis sjúklingum var frá 57 til 83 ml/kg.

Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill ustekinumabs er ekki þekktur.

Brotthvarf

Miðgildi úthreinsunar (CL) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá sjúklingum með psoriasis var á bilinu 1,99 til 2,34 ml/sólarhring/kg. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) ustekinumabs var um það bil 3 vikur hjá sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt, á bilinu 15-32 dagar í öllum rannsóknnum á psoriasis og psoriasis liðagigt. Í greiningu á lyfjahvörfum ákveðinna hópa, var greinanleg úthreinsun (CL/F) og greinanlegt dreifingarrúmmál (V/F) 0,465 l/sólarhring og 15,7 l, hvort um sig, hjá sjúklingum með psoriasis. Kyn hafði ekki áhrif á CL/F ustekinumabs. Greining á lyfjahvörfum ákveðinna hópa sýndi tilhneigingu til meiri úthreinsunar ustekinumabs hjá sjúklingum sem greindir hafa verið jákvæðir fyrir mótiefnum gegn ustekinumabi.

Línulegt samband

Altæk útsetning ustekinumabs (C_{max} og AUC) jókst í um það bil réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf staks skammts í bláæð á bilinu 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg eða eftir gjöf staks skammts undir húð á bilinu 24 mg til 240 mg hjá sjúklingum með psoriasis.

Stakur skammtur og endurteknir skammtar

Yfirleitt var hægt að meta þéttni ustekinumabs í sermi eftir gjöf staks skammts eða endurtekinna skammta undir húð. Jafnvægisþéttni ustekinumabs í sermi náðist í viku 28 eftir gjöf undir húð í viku 0 og viku 4 sem fylgt var eftir með skömmtum á 12 vikna fresti. Miðgildi lágmarksþéttni við jafnvægi var á bilinu 0,21 µg/ml til 0,26 µg/ml (45 mg) og á bilinu 0,47 µg/ml til 0,49 µg/ml (90 mg) hjá sjúklingum með psoriasis. Það varð engin sýnileg uppsöfnun á ustekinumabi m.t.t. þéttni í sermi þegar það var gefið undir húð á 12 vikna fresti.

Áhrif líkamsþyngdar á lyfjahvörf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með psoriasis reyndist líkamsþyngd vera mikilvægasta breytan sem hafði áhrif á úthreinsun ustekinumabs. Miðgildi CL/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 55% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi V/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 37% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi lágmarksþéttni ustekinumabs í sermi hjá þyngri sjúklingunum (> 100 kg) í 90 mg hópnum var svipað og hjá léttari sjúklingunum (≤ 100 kg) í 45 mg hópnum. Svipaðar niðurstöður komu fram í staðfestandi þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með psoriasis liðagigt.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar lyfjahvarfafraeðilegar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarástarfsemi.

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á öldruðum sjúklingum.

Lyfjahvörf ustekinumabs voru almennt sambærileg milli asískra sjúklinga með psoriasis og sjúklinga með psoriasis sem eru ekki asískir.

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá ákveðnum hópum voru engin merki um áhrif tóbaks og alkóhóls á lyfjahvörf ustekinumabs.

Þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með psoriasis á aldrinum 12 til 17 ára, meðhöndluð með ráðlögðum skammti miðað við þyngd, var almennt sambærileg við þéttni hjá fullorðnum psoriasis sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með fullorðinsskammti, hins vegar var þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með psoriasis, meðhöndluð með hálfum ráðlögðum skammti miðað við þyngd, almennt minni en hjá fullorðnum.

Stjórnun á CYP450 ensímum

Áhrif IL-12 eða IL-23 á stjórnun á CYP450 ensímum voru metin í *in vitro* rannsókn, þar sem notaðar voru lifrarfrumur úr mönnum, sem sýndi fram á að IL-12 og/eða IL-23 í þéttinni 10 ng/ml breytti ekki CYP450 ensímvírkni í mönnum (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4; sjá kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu (t.d. eitúráhrifa á líffæri) fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta og eiturvekunum á þroska og æxlun. Í rannsóknum á eitúráhrifum á þroska og æxlun hjá cynomolgus öpum sáust engar aukaverkanir á frjósemi karldýra og hvorki fæðingargallar né eitúráhrif á þroska. Engar aukaverkanir á frjósemi kvendýra sáust við notkun hliðstæðs mótefnis gegn IL-12/23 í músum.

Skammtastærðir í dýrarannsóknum voru allt að um það bil 45-falt stærri en stærstu sambærilegir skammtar ætlaðir til meðferðar psoriasis sjúklunga og leiddu til hámarksþéttni í sermi hjá öpum sem er meira en 100-falt hærri en sést hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ustekinumabs voru ekki framkvæmdar vegna skorts á viðeigandi líkönum fyrir mótefni sem ekki hafa milliverkun við IL-12/23 p40 úr nagdýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histídín
L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat
Pólýsorbat 80
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið hettuglas í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

1 ml lausn í 2 ml hettuglasi af gerð I lokuðu með húðuðum bútýlgúmmítappa. STELARA er afgreitt í pakkningu með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í STELARA hettuglasinu. Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða mislitunar fyrir gjöf undir húð. Lausnin er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða ljósgul og getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Þetta útlit er ekki óalgengt í próteinlausnum. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislituð eða skýjuð, eða ef framandi agnir eru til staðar. Fyrir notkun

á að láta STELARA ná stofuhita (í u.þ.b. 30 mínútur). Nákvæmar leiðbeiningar um notkun er að finna í fylgiseðlinum.

STELARA inniheldur ekki rotvarnarefni og þess vegna á ekki að nota lyf sem verður eftir í hettuglasinu eða sprautunni. Stelara fæst í sæfðu, einnota hettuglasi. Aldrei má endurnota sprautuna, nálina eða hettuglasið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/494/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16.01.2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

STELARA 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml.

Ustekinumab er að öllu leyti manna IgGκ einstofna mótefni fyrir interleukín (IL)-12/23 framleitt í mergæxlisfrumum úr músum með DNA samrunaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skellupsoriasis

STELARA er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellupsoriasis (plaque psoriasis) hjá fullorðnum sem ekki hafa svarað, hafa frábendingu eða óþol fyrir annarri altækri meðferð þar á meðal ciclosporini, methotrexati (MTX) eða PUVA (psoralen og útfjólubláir geislar A) (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

STELARA er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellupsoriasis (plaque psoriasis) hjá unglíngum 12 ára og eldri þar sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn með annarri altækri meðferð eða ljósmeðferð eða óþol er fyrir þessum meðferðum (sjá kafla 5.1).

Psoriasis liðagigt

Stelara eitt sér eða í samsettri meðferð með MTX er ætlað til meðferðar við virkri psoriasis liðagigt hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með ólífrænum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) hefur reynst ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

STELARA er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á psoriasis eða psoriasis liðagigt.

Skammtar

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af STELARA er 45 mg upphafsskammtur gefinn undir húð fylgt eftir með 45 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Sjúklingar með líkamsþyngd > 100 kg

Fyrir sjúklinga sem eru > 100 kg að þyngd er upphafsskammturinn 90 mg undir húð, sem fylgt er eftir með 90 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sýnt var fram á að hjá þessum sjúklingum voru 45 mg einnig gagnleg. Hins vegar leiddu 90 mg til meiri virkni. (sjá kafla 5.1, töflu 4)

Psoriasis liðagigt

Ráðlögð skömmtun STELARA er 45 mg upphafsskammtur, gefinn undir húð, eftir það er gefinn 45 mg skammtur 4 vikum síðar og síðan á 12 vikna fresti eftir það. Sem annan valkost má nota 90 mg hjá sjúklingum sem vega > 100 kg.

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa enga svörun sýnt þegar meðferð hefur staðið allt að 28 vikur.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

STELARA hefur ekki verið rannsakað í þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun STELARA hjá börnum yngri en 12 ára.

Skellupsoriasis hjá börnum (12 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur af STELARA miðað við líkamsþyngd kemur fram hér fyrir neðan (töflur 1 og 2). STELARA á að gefa á viku 0 og 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Tafla 1 Ráðlagður skammtur af STELARA við psoriasis hjá börnum

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn	Ráðlagður skammtur
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a Til að reikna inndælingarrúmmálið (ml) fyrir sjúklinga < 60 kg, skal nota eftirfarandi formúlu: $l\text{íkamsþyngd (kg)} \times 0,0083$ (ml/kg) eða sjá töflu 2. Námunda skal reiknaða rúmmálið að næsta 0,01 ml og gefa lyfið með sprautu með 1 ml kvarða. Til er 45 mg hettuglas fyrir börn sem þurfa að fá minna en fullan 45 mg skammt.

Tafla 2 Inndælingarrúmmál STELARA við psoriasis hjá börnum < 60 kg

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn (kg)	Skammtur (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38

47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Lyfjagjöf

STELARA er til notkunar undir húð. Forðast skal að velja stungustað á húð þar sem einkenni eru um psoriasis ef hægt er.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð geta sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra gefið inndælingu með STELARA ef lækurinn telur að það sé viðeigandi. Engu að síður skal lækurinn tryggja viðeigandi eftirfylgni með sjúklingunum. Sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra skal kennt að sprauta öllum skammtinum af STELARA samkvæmt leiðbeiningum sem gefnar eru í fylgiseðlinum. Heildarleiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðlinum.

Sjá kafla 6.6 fyrir nánari fyrirmæli um undirbúning og sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virk berklasýking, sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sýkingar

Ustekinumab getur haft tilhneigingu til að auka hættuna á sýkingum og endurvirkjun óvirkra sýkinga. Í klínískum rannsóknum hafa sést alvarlegar bakteríu-, sveppa- og veirusýkingar hjá sjúklingum á STELARA (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar íhugað er hvort gefa skuli sjúklingum með langvinna sýkingu eða sögu um endurtekna sýkingu STELARA (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með STELARA er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. STELARA á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu áður en STELARA er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með STELARA er hafin hjá sjúklingum með sögu um óvirka eða virka berkla þar sem viðeigandi meðferð hefur ekki verið staðfest. Fylgjast skal vel með ummerkjum og einkennum virkrar berklasýkingar hjá sjúklingum á STELARA meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur.

Sjúklingum skal sagt að leita læknishjálpar ef ummerki eða einkenni sem gefa til kynna sýkingu koma í ljós. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal fylgjast náið með honum og ekki skal gefa STELARA fyrr en komist hefur verið fyrir sýkinguna.

Illkynja sjúkdómar

Ónæmisbælandi lyf eins og ustekinumab hafa tilhneigingu til að auka hættuna á illkynja sjúkdómum. Sumir sjúklinganna sem fengu STELARA í klínískum rannsóknum fengu illkynja sjúkdóma í húð eða annars staðar í líkamanum (sjá kafla 4.8).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða sjúklingum sem halda áfram meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan þeir voru á STELARA meðferð. Þess vegna skal gæta varúðar þegar íhugað er að gefa þessum sjúklingum STELARA.

Fylgjast ætti með öllum sjúklingum með tilliti til þess hvort húðkrabbamein sem er ekki sortuæxli (non-melanoma) komi fram, sérstaklega þeim sem eru eldri en 60 ára, með sögu um langvarandi ónæmisbælandi meðferð eða sögu um PUVA meðferð (sjá kafla 4.8).

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins, sem í sumum tilvikum hafa komið fram nokkrum dögum eftir meðferð. Bráðaofnæmi og ofsabjúgur hafa komið fram. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð eiga sér stað skal hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf STELARA. (sjá kafla 4.8).

Latex næmi

Nálarhettan á áfylltu sprautunni er framleidd úr náttúrulegu þurru gúmmíi (latexafleiða) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru latex næmir.

Ónæmisáðgerðir

Mælt er með því að gefa ekki lifandi veiru- eða bakteríubóluefni (svo sem Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)) samhliða STELARA. Sértekar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum sem höfðu nýlega fengið lifandi veirubóluefni eða lifandi bakteríubóluefni. Engin gögn eru til um smit vegna lifandi bóluefna (secondary transmission) hjá sjúklingum á STELARA meðferð. Fyrir bólusetningu með lifandi veiru- eða bakteríubóluefni skulu líða að minnsta kosti 15 vikur frá síðasta skammti af STELARA og hægt er að hefja meðferðina að nýju í fyrsta lagi 2 vikum eftir bólusetninguna. Læknar skulu leita upplýsinga og leiðbeininga um samhliða notkun ónæmisbælandi lyfs eftir gjöf bóluefnis í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomand bóluefni.

Sjúklingum sem eru á STELARA meðferð má gefa óvirkjað bóluefni eða bóluefni sem ekki er lifandi.

Langvarandi meðferð með STELARA bælir ekki vessabundna (humoral) ónæmissvörun við pneumókokka fjölsykra- eða stífkrampabóluefnum (sjá kafla 5.1).

Samtímis ónæmisbælandi meðferð

Í rannsóknum á psoriasis hafa öryggi og verkun STELARA samhliða ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum eða ljósamedferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á psoriasis liðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun STELARA. Gæta skal varúðar þegar íhuguð er samhliða notkun ónæmisbælandi efna og STELARA og þegar verið er að skipta úr öðru ónæmisbælandi lífefnalyfi (sjá kafla 4.5).

Afnæmingarmeðferð

STELARA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa gengist undir afnæmingarmeðferð (allergy immunotherapy). Ekki er vitað hvort STELARA geti haft áhrif á afnæmingarmeðferð.

Alvarlegir húðkvillar

Greint hefur verið frá skinnflagningsbólgu (exfoliative dermatitis) eftir ustekinumab-meðferð hjá sjúklingum með psoriasis (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem eru með skellupsoriasis geta þróað með sér psoriasis ásamt roða (erythrodermic psoriasis) með einkennum sem kunna að vera klínískt ógreinanleg frá skinnflagningsbólgu, en það er hluti af náttúrulegu ferli sjúkdómsins. Læknar ættu að líta á það sem hluta af eftirliti að vera vakandi fyrir einkennum psoriasis ásamt roða eða skinnflagningsbólgu hjá psoriasis sjúklingi. Ef slík einkenni koma fyrir skal grípa til viðeigandi meðferðar. Stöðva skal meðferð með STELARA ef grunur er um viðbrögð við lyfinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Samanburður á sjúklingum eldri en 65 ára og yngri sjúklingum sem fengu STELARA leiddi ekki í ljós neinn heildarmun á virkni og öryggi, hins vegar var fjöldi sjúklinga sem voru 65 ára og eldri ekki nægjanlegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar. Vegna þess að almennt er tíðni sýkinga hærrí meðal eldri sjúklinga ætti að gæta varúðar við meðferð fyrir aldraða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða STELARA (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum í mönnum. Í greiningum á lyfjahvörfum hjá þýði í III. stigs rannsóknunum voru áhrif þeirra lyfja sem algengast er að séu notuð samhliða hjá psoriasis sjúklingum (þar á meðal parasetamól, íbúprófen, acetýlsalicýlsýra, metformín, atorvastatín og levótýroxín) á lyfjahvörf ustekinumabs rannsökuð. Við samhliða gjöf voru engar vísbendingar um milliverkanir við þessi lyf. Grundvöllurinn fyrir þessari greiningu var sá að að minnsta kosti 100 sjúklingar ($> 5\%$ af rannsóknarþýði) væru meðhöndlaðir með þessum lyfjum samhliða, í að minnsta kosti 90% af tímalengd rannsóknarinnar. Samhliða notkun MTX, bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID) og barkstera til inntöku eða fyrri útsetning fyrir and-TNF α lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með psoriasis liðagigt.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn benda ekki til þess að aðlaga þurfi skammta hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni (sjá kafla 5.2).

Í rannsóknum á psoriasis hafa öryggi og virkni STELARA samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum og ljósmeðferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á psoriasis liðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun STELARA (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 vikur eftir meðferð.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun ustekinumab á meðgöngu. Dýrarannsóknir gefa ekki til kynna bein eða óbein skaðleg áhrif í tengslum við meðgöngu, fósturvísi/fóstur þroska, fæðingu eða þroska ungbarna (sjá kafla 5.3). Til varúðar er ráðlegt að forðast notkun STELARA á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vítað hvort ustekinumab skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað ustekinumabs í mjólk í litlu magni. Ekki er vítað hvort ustekinumab frásogast út í blóðið eftir inntöku. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti, af völdum ustekinumabs, verður að taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstgjöf meðan á meðferð stendur og í allt að 15 vikur eftir meðferð eða hvort hætta skuli meðferð með STELARA, m.t.t. ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af STELARA meðferð fyrir konuna.

Frjósemi

Áhrif ustekinumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

STELARA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar (> 5%) á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt hjá fullorðnum, þar sem ustekinumab var notað, voru nefkoksbólga, höfuðverkur og sýking í efri hluta öndunarvegjar. Flestar þeirra voru álitnar vægar og kröfðust ekki stöðvunar meðferðar. Alvarlegasta aukaverkun af STELARA sem greint hefur verið frá er ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Gögn um öryggi sem lýst er að neðan sýna útsetningu hjá fullorðnum fyrir ustekinumabi í 7 annars og þriðja stigs samanburðarrannsóknum hjá 4.135 sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt, þar af fengu 3.256 meðferð með ustekinumabi í að minnsta kosti 6 mánuði, 1.482 fengu meðferð í að minnsta kosti 4 ár og 838 fengu meðferð í að minnsta kosti 5 ár.

Tafla 3 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt hjá fullorðnum og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni: Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: Tannskýkingar, sýking í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga, ristill, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar.
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal útbrot, ofsakláði) Mjög sjaldgæfar: Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi, ofsabjúgur)
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar: Þunglyndi
Taugakerfi	Algengar: Svimi, höfuðverkur Sjaldgæfar: andlitstaugarlömum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar: Verkur í munnkoki Sjaldgæfar: Nefstífla
Meltingarfæri	Algengar: Niðurgangur, ógleði
Húð og undirhúð	Algengar: Kláði Sjaldgæfar: Graftarbólupsoriasis, húðflögnun Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað Sjaldgæfar: Viðbrögð á stungustað (þar á meðal blæðing, margúll, hersli, bólga og kláði)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Í samanburðarránsóknum með lyfleysu á sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt var tíðni sýkinga eða alvarlegra sýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu ustekinumabmeðferð og þeim sem fengu lyfleysu. Í þeim hluta klínískra ránsókna á sjúklingum með psoriasis og sjúklingum með psoriasis liðagigt þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni sýkinga 1,27 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og 1,17 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Alvarlegar sýkingar voru 0,01 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (5 alvarlegar sýkingar á 616 sjúklingaár í eftirfylgni) og 0,01 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4 alvarlegar sýkingar á 287 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4).

Á bæði þeim tímabilum klínískra ránsókna á psoriasis og psoriasis liðagigt þar sem var samanburðarhópur og ekki, sem gefa mynd af útsetningu í 9.848 sjúklingaár hjá 4.135 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,1 ár, 3,2 ár í ránsóknum á psoriasis og 1,0 ár í ránsóknum á psoriasis liðagigt. Tíðni sýkinga var 0,86 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og tíðni alvarlegra aukaverkana var 0,01 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (107 alvarlegar sýkingar á 9.848 sjúklingaárum í eftirfylgni) og á meðal alvarlegra sýkinga sem greint var frá voru sarþbólga, húðbeðsbólga, lungnabólga, sýklasótt, botnlangabólga og gallblöðrubólga.

Í klínískum ránsóknum fengu sjúklingar með óvirkar berkласýkingar, sem voru meðhöndlaðir samhliða með isoniazíði, ekki berkla.

Illkynja sjúkdómar

Í þeim hluta klínísku ránsókna á psoriasis og psoriasis liðagigt þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni illkynja sjúkdóma að undanskildu húðkrabbameini sem ekki var sortuæxli, 0,16 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni fyrir sjúklinga meðhöndlaða með ustekinumabi (1 sjúklingur á 615 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,35 hjá sjúklingum á lyfleysu (1 sjúklingur á 287 sjúklingaár í eftirfylgni). Tíðni húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli var 0,65 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (4 sjúklingar á 615 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,70 hjá sjúklingum á lyfleysu (2 sjúklingar á 287 sjúklingaár í eftirfylgni).

Á samanburðartímabilum og tímabilum án samanburðar í klínískum ránsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt sem gefa mynd af útsetningu í 9.848 sjúklingaár hjá 4.135 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,1 ár, 3,2 ár í ránsóknum á psoriasis og 1,0 ár í ránsóknum á psoriasis liðagigt. Greint var frá illkynja sjúkdómum, að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, hjá 55 sjúklingum á 9.830 sjúklingaár í eftirfylgni (tíðnin var 0,56 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi). Þessi tíðni illkynja sjúkdóma sem skráð var hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi var sambærileg þeirri tíðni sem búast má við í samfélaginu almennt (staðlað tíðnihlutfall = 0,92 [95% öryggisbil: 0,69, 1,20], aðlagð fyrir aldri, kyni og kynstofni). Þeir illkynja sjúkdómar sem komu oftast fyrir að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli voru krabbamein í blöðruhálskirtli, sortuæxli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein. Tíðni húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli var 0,50 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi (49 sjúklingar á 9.815 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4). Hlutfall sjúklinga með grunnfrumukrabbamein á móti þeim sem voru með flöguþekjukrabbamein (4:1) er sambærilegt því hlutfalli sem búast má við í samfélaginu almennt (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð

Á samanburðartímabilum í klínískum ránsóknum á ustekinumabi hjá sjúklingum með psoriasis og sjúklingum með psoriasis liðagigt var greint frá útbrotum og ofsakláða hjá < 1% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Mótefnamyndun

Innan við 8% sjúklinga sem fengu ustekinumab í klínískum ránsóknum mynduðu mótefni gegn ustekinumabi. Engin augljós tengsl komu fram á milli myndunar mótefna gegn ustekinumabi og viðbragða á stungustað. Meirihluti sjúklinga sem mældust með mótefni gegn ustekinumabi voru með

hlutleysandi mótefni. Tilhneiging var til minni virkni hjá sjúklingum sem höfðu myndað mótefni gegn ustekinumabi, hins vegar útilokuðu mótefnin ekki klíniska svörun.

Börn

Aukaverkanir hjá börnum 12 ára og eldri með skellupsoriasis

Öryggi ustekinumabs hefur verið rannsakað í 3. stigs rannsókn hjá 110 sjúklingum á aldrinum frá 12 til 17 ára í allt að 60 vikur. Í þessari rannsókn voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar þeim sem komu fram í fyrri rannsóknum á skellupsoriasis hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir stakir 6 mg/kg skammtar í æð án skammtatakmarkandi eituráhrifa. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til ummerkja eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðhöndlun einkenna hafin samstundis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukin hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Verkunarháttur

Ustekinumab er einstofna mótefni sem er að öllu leyti manna IgG₁ sem binst með mikilli sérhæfni sameiginlegu p40 próteinbyggingareiningu frumuboðefnanna interleukin (IL)-12 og IL-23 hjá mönnum. Ustekinumab hamlar virkni IL-12 og IL-23 hjá mönnum með því að hindra að p40 bindist IL-12Rβ1 viðtakapróteini sem tjáð er á yfirborði ónæmisfrumna. Ustekinumab getur ekki bundist IL-12 eða IL-23 sem þegar er bundið IL-12Rβ1 viðtaka á yfirborði frumu. Þess vegna er ekki líklegt að ustekinumab eigi þátt í komplement- eða mótefna-miðlaðri eiturverkun á frumum með IL-12 og/eða IL-23 viðtaka. IL-12 og IL-23 eru frumuboðefni sem eru misleit tvennd (heterodimeric) og sem er seytt af virkjuðum frumum sem tjá mótefnavaka, svo sem átfrumum og griplufrumum (dendritic cells) og bæði frumuboðefnin taka þátt í ónæmisstarfsemi. IL-12 örvar náttúrlulegar drápsfrumur (natural killers (NK)) og ræsir sérhæfingu CD4⁺ Tfrumna gegn T hjálparfrumu 1(Th1) svipgerð, IL-23 virkjar leið fyrir T 17 hjálparfrumur (Th17). Hins vegar hefur óeðlileg stjórnun á IL 12 og IL 23 verið tengd ónæmismiðluðum sjúkdómum eins og psoriasis og psoriasis liðagigt.

Með því að bindast sameiginlegri p40 undireiningu IL-12 og IL-23 hefur ustekinumab klíniska verkun bæði á psoriasis og psoriasis liðagigt með því að trufla leiðir Th1 og Th17 frumuboðefna sem eru meginþættir í meinafræði þessara sjúkdóma.

Ónæming

Meðan á langtíma framlengingu á psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2) stóð sýndu fullorðnir sjúklingar, sem fengu meðferð með STELARA í að minnsta kosti 3,5 ár, svipaða móefnasvörun við bæði pneumókokka fjölsykra- og stífkrampabóluefnum og samanburðarhópur psoriasis sjúklinga sem ekki fékk altæka (systemic) meðferð. Svipað hlutfall fullorðinna sjúklinga myndaði verndandi magn af and-pneumókokka- og and-stífkrampamótefnum og mótefnatítur voru svipaðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með STELARA og sjúklingum í samanburðarhópnum.

Verkun

Skellupsoriasis (fullorðnir)

Öryggi og verkun ustekinumabs voru metin hjá 1.996 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellupsoriasis sem gátu gengist undir ljósameðferð eða altæka meðferð. Auk þess voru ustekinumab og etanercept borin saman í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfi þar sem matsaðilinn var blindaður hjá sjúklingum með miðlungs mikinn eða verulegan skellupsoriasis sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir ciclosporini, MTX eða PUVA.

Í psoriasis rannsókn 1 (PHOENIX 1) voru 766 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 53% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingar fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með sama skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16, sem fylgt var eftir með skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem upphaflega fengu ustekinumab skv. slembiröðun og sem náðu PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index - að minnsta kosti 75% bati miðað við grunngildi) bæði í viku 28 og viku 40 var slembiraðað á ný til að fá annaðhvort ustekinumab á 12 vikna fresti eða lyfleysu (þ.e. afturköllun meðferðar). Sjúklingum sem var slembiraðað á ný og fengu lyfleysu í viku 40 byrjuðu aftur að nota ustekinumab í upphaflegum skömmtum þegar þeir fundu fyrir 50% minnkun á þeim árangri sem náðist í viku 40 samkvæmt PASI. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 76 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2) voru 1.230 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 61% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingu fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með viðbótarskammti í viku 16. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í psoriasis rannsókn 3 (ACCEPT) voru 903 sjúklingar, með miðlungs mikinn eða verulegan psoriasis sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir öðrum altækjum meðferðum metnir, verkun ustekinumabs og etanercepts var borin saman og öryggi ustekinumabs og etanercepts metið. Í 12 vikna hluta samanburðarrannsóknarinnar með lyfi var sjúklingum slembiraðað og fengu etanercept (50 mg tvisvar í viku), ustekinumab 45 mg í viku 0 og 4 eða ustekinumab 90 mg í viku 0 og 4.

Sjúkdómseinkenni voru í upphafi almennt sambærileg fyrir alla meðferðarhópana í psoriasis rannsóknnum 1 og 2 með PASI miðgildi í upphafi frá 17 til 18, miðgildi yfirborðsflatarmáls líkamans í ≥ 20 og miðgildi DLQI (Dermatology Life Quality Index) á bilinu 10 til 12. Um það bil einn þriðji (psoriasis rannsókn 1) og einn fjórði (psoriasis rannsókn 2) hluti sjálfboðaliðanna hafði psoriasis gigt (Psoriatic Arthritis (PsA)). Svipaður alvarleiki sjúkdóms sást einnig í psoriasis rannsókn 3.

Aðalendapunkturinn í þessum rannsóknnum var hlutfall sjúklinga sem sýndu svörun samkvæmt PASI 75 frá upphafi að viku 12 (sjá töflur 4 og 5).

Tafla 4 Samantekt á klínískri svörun í psoriasis rannsókn 1 (PHOENIX 1) og psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2)

	Vika 12 2 skammtar (vika 0 og vika 4)			Vika 28 3 skammtar (vika 0, vika 4 og vika 16)	
	lyfleysa	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis rannsókn 1					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	255	255	256	250	243
PASI 50 svörun N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 svörun N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)

PASI 90 svörun N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 svörun N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 svörun N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasis rannsókn 2					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	410	409	411	397	400
PASI 50 svörun N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 svörun N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 svörun N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 svörun N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 svörun N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við lyfleysu

^b PGA = Heildarmat læknis (Physician Global Assessment)

Tafla 5 Samantekt á klínískri svörun í viku 12 í psoriasis rannsókn 3 (ACCEPT)

	Psoriasis rannsókn 3		
	Etanercept 24 skammtar (50 mg tvisvar í viku)	Ustekinumab 2 skammtar (vika 0 and vika 4)	
		45 mg	90 mg
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	347	209	347
PASI 50 svörun N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 svörun N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 svörun N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 svörun N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	96	58	103
PASI 75 svörun N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við etanercept.

^b p = 0,012 fyrir ustekinumab 45 mg miðað with etanercept.

Í psoriasis rannsókn 1 hélst PASI 75 skor marktækt betur með samfelldri meðferð samanborið við að hætta meðferð (p < 0,001). Svipaðar niðurstöður sáust fyrir hvern skammt af ustekinumabi. Á 1 ári (í viku 52) höfðu 89% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 63% af sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt) (p < 0,001). Á 18 mánuðum (í viku 76) höfðu 84% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 19% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt). Á 3 árum (í viku 148) höfðu 82% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun. Á 5 árum (í viku 244) höfðu 80% sjúklinga sem var slembiraðað á ný í viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun.

Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu og sem hófu að nýju upphaflega ustekinumab meðferð eftir að hafa misst ≥ 50% af árangrinum skv. PASI kvarða sýndu 85% PASI 75 svörun á ný innan 12 vikna eftir að meðferð var hafin að nýju.

Í psoriasis rannsókn 1 sást marktækt meiri hækkun frá upphafi í viku 2 og viku 12 á DLQI hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Árangurinn hélst framyfir viku 28. Á sama hátt sást marktækur árangur í psoriasis rannsókn 2 í viku 4 og viku 12 sem hélst fram yfir viku 24. Í psoriasis rannsókn 1 var árangur m.t.t. psoriasis í nöglum (Nail Psoriasis Severity Index), heildarstigum líkamlegra og andlegra þátta á SF-36 og kláða VAS (Visual Analogue Scale) marktækur hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Í psoriasis rannsókn 2 var einnig marktækur árangur skv. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire) í báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu.

Psoriasis liðagigt (fullorðnir)

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dregur úr einkennum og bætir líkamlega færni og eykur heilsutengd lífsgæði og dregur úr framvindu útlægra liðskemmda hjá sjúklingum með virka psoriasis liðagigt.

Öryggi og verkun ustekinumabs var metin hjá 927 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka psoriasis liðagigt (≥ 5 bólgur liðir og ≥ 5 aumur liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD). Að minnsta kosti 6 mánuðir voru síðan sjúklingarnir í þessum rannsóknnum höfðu greinst með psoriasis liðagigt. Sjúklingar með sérhverja undirtegund psoriasis liðagigtar voru teknir inn í rannsóknirnar, þ.m.t. fjölliðabólga án vísbendinga um gigtarhnúta (39%), hryggigt með útlægri libólgu (28%), ósamhverf útlæg liðbólga (21%), sjúkdómur sem náði til liða milli fjarkjúka (12%) og liðbólga með afmyndun liða (0,5%). Yfir 70% og 40% sjúklinganna í báðum rannsóknunum voru með festumein (enthesitis) og fingurbólgur (dactylitis) við grunnlínu, talið í sömu röð. Sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með ustekinumabi 45 mg, 90 mg, eða lyfleysu undir húð í viku 0 og 4. viku og eftir það var gefinn skammtur á 12 vikna fresti. Um það bil 50% sjúklinganna var áfram á stöðugum skammti af MTX (≤ 25 mg/viku).

Í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt (PSUMMIT I) og rannsókn 2 á psoriasis liðagigt (PSUMMIT II) höfðu 80% og 86% sjúklinganna, talið í sömu röð, áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Í rannsókn 1 máttu sjúklingarnir ekki hafa fengið fyrri meðferð með and-TNF α (anti-tumour necrosis factor (TNF) α lyfi. Í rannsókn 2 hafði meirihluti (58%, n = 180) sjúklinganna fengið áður meðferð með a.m.k. einu and-TNF α lyfi, af þeim höfðu yfir 70% hætt á and-TNF α meðferð á einhvejum tímamarki meðferðarinnar vegna verkunarbrests eða óþols.

Einkenni

Meðferð með ustekinumabi leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á viðmiðunarþáttum sjúkdómsvirkni í 24. viku, samanborið við lyfleysu. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun (American College of Rheumatology) í 24. viku. Lykilniðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 6 hér fyrir neðan.

Tafla 6 Fjöldi sjúklinga sem höfðu náð klíniskri svörun í 24. viku í rannsókn 1 (PSUMMIT I) og rannsókn 2 (PSUMMIT II) á psoriasis liðagigt.

	Psoriasis liðagigt, rannsókn 1			Psoriasis liðagigt, rannsókn 2		
	Lyfleysa	45 mg	90 mg	Lyfleysa	45 mg	90 mg
Fjöldi sjúklinga sem völdust í rannsóknina	206	205	204	104	103	105
ACR 20 svörun, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 svörun, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 svörun, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Fjöldi sjúklinga með $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 svörun, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a

PASI 90 svörun, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Bæði PASI 75 og ACR 20 svörun, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 svörun, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 svörun, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 svörun, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 svörun, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = ekki marktækt

^d Fjöldi sjúklinga með psoriasis á húð á ≥ 3% líkamsyfirborðs (BSA) við grunnlínu

Breyting til batnaðar á ACR 20, 50 og 70 svörun hélt áfram eða hélst út viku 52 (rannsókn 1 og 2 á psoriasis liðagigt) og viku 100 (rannsókn 1 á psoriasis liðagigt). Í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 100 hjá 57% eftir 45 mg og hjá 64% eftir 90 mg. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 52 hjá 47% eftir 45 mg og hjá 48% eftir 90 mg.

Hlutfall sjúklinga sem hafði svarað meðferð í 24. viku, samkvæmt aðlöguðum viðmiðunum svörunar við meðferð psoriasis liðagigtar (PsARC), var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu meðferð með ustekinumabi samanborið við lyfleysu. Svörun samkvæmt viðmiðun svörunar við meðferð psoriasis liðagigtar hélst út viku 52 og viku 100. Hjá herra hlutfalli sjúklinga á meðferð með ustekinumabi, sem voru með hryggigt með útlægri liðbólgu sem aðalbirtingarmynd, kom fram 50 og 70 prósent breyting til batnaðar samkvæmt mælikvarða á sjúkdómsvirkni hjá fólki með hryggigt (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)) samanborið við lyfleysu í 24. Viku.

Svörun sem kom fram í hópnum sem fengu ustekinumab var svipuð hjá þeim sjúklingum sem fengu samhliða MTX og þeim sem fengu ekki MTX samhliða og hélst út viku 52 og viku 100. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með and-TNF α lyfjum sem fengu ustekinumab náðu betri svörun í 24. viku en sjúklingar sem fengu lyfleysu (ACR 20 svörun í 24. viku varð hjá 37% í hópnum sem fékk 45 mg og 34% í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við 15% í lyfleysuhópnum; p < 0,05) og svörun hélst út viku 52.

Hjá sjúklingum með festumein og fingurbólgu við grunnlínu í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt varð marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og fingurbólgu í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt kom fram marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og tölulegur munur (ekki tölfræðilega marktækur) samkvæmt skori á mælikvarða varðandi fingurbólgu í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumeini og fingurbólgu hélst út viku 52 og viku 100.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Vefrænar skemmdir í hand- og fótleggjum voru tjáðar sem breyting miðað við grunnildi á heildarskori van der Heijde-Sharp (vdH-S score), kvarðanum var breytt fyrir psoriasis liðagigt með því að bæta við liðum í fjarkjúku handa. Fyrirframskilgreind samþætt greining var gerð með sameinuðum niðurstöðum frá 927 þátttakendum úr rannsóknum 1 og 2 á psoriasis liðagigt. Ustekinumab dró tölfraðilega marktækt úr framvindu vefrænna skemmda samanborið við lyfleysu mælt sem breyting frá grunnildi að viku 24 á breyttu heildarskori vdH-S (meðaltal \pm SD skor var $0,97 \pm 3,85$ í lyfleysuhópnum samanborið við $0,40 \pm 2,11$ í ustekinumab hópnum sem fékk 45 mg ($p < 0,05$) og $0,39 \pm 2,40$ í hópnum sem fékk 90 mg ($p < 0,001$). Þessi áhrif komu fram í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt. Áhrifin eru talin koma fram án tillits til samhliða notkunar MTX og hældust út viku 52 (samþætt greining) og viku 100 (rannsókn 1 á psoriasis liðagigt).

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi kom fram marktæk breyting til batnaðar á líkamlegri færni samkvæmt mælikvarða á fötlun (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)) í 24. viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt þýðingamikilli $\geq 0,3$ breytingu til batnaðar frá grunnlínu samkvæmt HAQ-DI skori var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar á HAQ-DI skori frá grunnildi hélst út viku 52 og viku 100.

Marktæk breyting varð til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á lífsgæði hjá fólki með húðsjúkdóma (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku sem hélst út viku 52 og viku 100. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt varð marktæk breyting til batnaðar hjá hópnum sem fengu ustekinumab, samkvæmt skori á mælikvarða á þreytu hjá fólki á meðferð við langvinnum sjúkdómum (Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)), samanborið við lyfleysu í 24 viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt marktækri breytingu til batnaðar með tilliti til þreytu (4 stig á FACIT-F) var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar með tilliti til FACIT stiga hélst út viku 52.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ustekinumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna á aldrinum 6 til 11 ára við meðal til alvarlegu skellupsoriasis í börnum og barnaliðagigt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skellupsoriasis hjá börnum

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dragi úr einkennum og auki heilsutengd lífsgæði hjá börnum 12 ára og eldri með skellupsoriasis.

Verkun ustekinumabs var rannsökuð hjá 110 börnum á aldrinum 12 til 17 ára með miðlungsmikinn eða verulegan skellupsoriasis í fjölsetra, 3. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (CADMUS). Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort lyfleysu ($n = 37$) eða ráðlagðan skammt af ustekinumabi (sjá kafla 4.2; $n = 36$) eða hálfan ráðlagðan skammt af ustekinumabi ($n = 37$) með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sjúklingar sem fengið höfðu lyfleysu fóru yfir á ustekinumab í viku 12.

Sjúklingar með PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 og einkenni á a.m.k. 10% líkamsyfirborðs (BSA), sem gátu gengist undir altæka meðferð eða ljósmeðferð, þóttu hæfir til að taka þátt í rannsókninni. Um það bil 60% sjúklinganna höfðu áður verið útsettir fyrir hefðbundinni altækri meðferð eða ljósmeðferð. Um það bil 11% sjúklinganna höfðu áður verið útsettir fyrir lífefnalyfjum.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem nær PGA skorinu „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) í viku 12. Aukaendapunktur voru m.a. PASI 75, PASI 90, breyting frá grunnildi á mælikvarða á lífsgæði hjá börnum með húðsjúkdóma (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)), breyting frá grunnildi á heildarskori skv. mælikvarða á lífsgæðum barna (Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)) í viku 12. Þátttakendur sem voru meðhöndlaðir með

ustekinumabi sýndu í viku 12 marktækt meiri breytingu til batnaðar á psoriasis og heilsutengdum lífsgæðum miðað við lyfleysu (tafla 7).

Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni til að fylgjast með virkni. Hlutfall sjúklinga með PGA skorið „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) og hlutfall sem náði PASI 75 sýndi fram á að munur var, milli hópsins sem var meðhöndlaður með ustekinumabi og hópsins sem fékk lyfleysu, í fyrstu heimsókninni eftir upphaf rannsóknar í viku 4 og sem náði síðan hámarki eftir 12 vikur. Breyting til batnaðar m.t.t. PGA, PASI, CDLQI og PedsQL viðhélst út viku 52 (tafla 7).

Tafla 7 Samantekt á aðal- og aukaendapunktum í viku 12 og viku 52

Rannsókn á psoriasis hjá börnum (CADMUS)			
	Vika 12		Vika 52
	Lyfleysa	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi
	N (%)	N (%)	N (%)
Slambiraðaðir sjúklingar	37	36	35
PGA			
PGA „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA „án einkenna“ (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 svörun	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 svörun	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 svörun	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI skor 0 eða 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Breyting frá grunnildi Meðaltal (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI er mælitæki sem er notað í tengslum við húðsjúkdóma til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum. CDLQI skor 0 eða 1 gefur til kynna að það séu engin áhrif á lífsgæði barns.

^c p = 0,002

^d PedsQL: Heildarskor skv. PedsQL er mælikvarði á almenn heilsutengd lífsgæði, þróaður til notkunar hjá börnum og unglingum. N = 36 fyrir lyfleysuhópinn í viku 12.

^e p = 0,028

Á meðan á lyfleysutímabilinu stóð út viku 12 var virknin, hjá bæði hópnum sem fékk ráðlagðan skammt og hópnum sem fékk hálfan ráðlagðan skammt, almennt sambærileg við aðalendapunktinum (69,4% og 67,6%) þó að vísbendingar hafi verið um skammtatengda svörun þegar notuð eru hærri viðmið fyrir virkni (t.d. PGA skorið „án einkenna“ (0), PASI 90). Eftir viku 12 var virkni almennt meiri og henni betur viðhaldið hjá hópnum sem fékk ráðlagðan skammt samanborið við hópinn sem fékk hálfan ráðlagðan skammt þar sem lítilsháttar minnkun á virkni kom oftast fram við lok hvers 12 vikna hlés milli skammta. Öryggi við ráðlagðan skammt og hálfan ráðlagðan skammt var sambærilegt.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi tímans sem það tók að ná hámarksþéttni í sermi (t_{max}) var 8,5 dagar eftir stakan 90 mg skammt undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum. Miðgildi t_{max} ustekinumabs eftir stakan 45 mg eða 90 mg skammt undir húð hjá sjúklingum með psoriasis var sambærilegt við það sem fram kom hjá heilbrigðum einstaklingum.

Nýting (absolute bioavailability) ustekinumabs eftir gjöf staks skammts undir húð var áætlað 57,2% hjá sjúklingum með psoriasis.

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls á lokastigi (Vz) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá psoriasis sjúklingum var frá 57 til 83 ml/kg.

Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill ustekinumabs er ekki þekktur.

Brotthvarf

Miðgildi úthreinsunar (CL) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá sjúklingum með psoriasis var á bilinu 1,99 til 2,34 ml/sólarhring/kg. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) ustekinumabs var um það bil 3 vikur hjá sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt, á bilinu 15-32 dagar í öllum rannsóknnum á psoriasis og psoriasis liðagigt. Í greiningu á lyfjahvörfum ákveðinna hópa, var greinanleg úthreinsun (CL/F) og greinanlegt dreifingarrúmmál (V/F) 0,465 l/sólarhring og 15,7 l, hvort um sig, hjá sjúklingum með psoriasis. Kyn hafði ekki áhrif á CL/F ustekinumabs. Greining á lyfjahvörfum ákveðinna hópa sýndi tilhneigingu til meiri úthreinsunar ustekinumabs hjá sjúklingum sem greindir hafa verið jákvæðir fyrir mótiefnum gegn ustekinumabi.

Línulegt samband

Altæk útsetning ustekinumabs (C_{max} og AUC) jókst í um það bil réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf staks skammts í bláæð á bilinu 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg eða eftir gjöf staks skammts undir húð á bilinu 24 mg til 240 mg hjá sjúklingum með psoriasis.

Stakur skammtur og endurteknir skammtar

Yfirleitt var hægt að meta þéttni ustekinumabs í sermi eftir gjöf staks skammts eða endurtekinna skammta undir húð. Jafnvægisþéttni ustekinumabs í sermi náðist í viku 28 eftir gjöf undir húð í viku 0 og viku 4 sem fylgt var eftir með skömmtum á 12 vikna fresti. Miðgildi lágmarksþéttni við jafnvægi var á bilinu 0,21 µg/ml til 0,26 µg/ml (45 mg) og á bilinu 0,47 µg/ml til 0,49 µg/ml (90 mg) hjá sjúklingum með psoriasis. Það varð engin sýnileg uppsöfnun á ustekinumabi m.t.t. þéttni í sermi þegar það var gefið undir húð á 12 vikna fresti.

Áhrif líkamsþyngdar á lyfjahvörf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með psoriasis reyndist líkamsþyngd vera mikilvægasta breytan sem hafði áhrif á úthreinsun ustekinumabs. Miðgildi CL/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 55% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi V/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 37% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi lágmarksþéttni ustekinumabs í sermi hjá þyngri sjúklingunum (> 100 kg) í 90 mg hópnum var svipað og hjá léttari sjúklingunum (≤ 100 kg) í 45 mg hópnum. Svipaðar niðurstöður komu fram í staðfestandi þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með psoriasis liðagigt.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar lyfjahvarfafraeðilegar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifraráhrifsemi.

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á öldruðum sjúklingum.

Lyfjahvörf ustekinumabs voru almennt sambærileg milli asískra sjúklinga með psoriasis og sjúklinga með psoriasis sem eru ekki asískir.

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá ákveðnum hópum voru engin merki um áhrif tóbaks og alkóhóls á lyfjahvörf ustekinumabs.

Þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með psoriasis á aldrinum 12 til 17 ára, meðhöndluð með ráðlögðum skammti miðað við þyngd, var almennt sambærileg við þéttni hjá fullorðnum psoriasis sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með fullorðinsskammti, hins vegar var þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með psoriasis, meðhöndluð með hálfum ráðlögðum skammti miðað við þyngd, almennt minni en hjá fullorðnum.

Stjórnun á CYP450 ensímum

Áhrif IL-12 eða IL-23 á stjórnun á CYP450 ensímum voru metin í *in vitro* rannsókn, þar sem notaðar voru lifrarfrumur úr mönnum, sem sýndi fram á að IL-12 og/eða IL-23 í þéttinni 10 ng/ml breytti ekki CYP450 ensímvirkni í mönnum (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4; sjá kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu (t.d. eitúráhrifa á líffæri) fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta og eiturvekunum á þroska og æxlun. Í rannsóknum á eitúráhrifum á þroska og æxlun hjá cynomolgus öpum sáust engar aukaverkanir á frjósemi karldýra og hvorki fæðingargallar né eitúráhrif á þroska. Engar aukaverkanir á frjósemi kvendýra sáust við notkun hliðstæðs mótefnis gegn IL-12/23 í músum.

Skammtastærðir í dýrarannsóknum voru allt að um það bil 45-falt stærri en stærstu sambærilegir skammtar ætlaðir til meðferðar psoriasis sjúklunga og leiddu til hámarksþéttni í sermi hjá öpum sem er meira en 100-falt hærri en sést hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ustekinumabs voru ekki framkvæmdar vegna skorts á viðeigandi líkönum fyrir mótefni sem ekki hafa milliverkun við IL-12/23 p40 úr nagdýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histídín
L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat
Pólýsorbat 80
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

0,5 ml lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli og nálarhettu sem inniheldur náttúrulegt þurr gúmmí (latexafleiða). Sprautan er með nálarhlíf sem þarf að virkja. STELARA er afgreitt í pakkningu með 1 áfylltri sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í STELARA áfylltu sprautunni. Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða mislitunar fyrir gjöf undir húð. Lausnin er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða ljósgul og getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Þetta útlit er ekki óalgennt í

próteinlausnum. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislituð eða skýjuð, eða ef framandi agnir eru til staðar. Fyrir notkun á að láta STELARA ná stofuhita (í u.þ.b. 30 mínútur). Nákvæmar leiðbeiningar um notkun er að finna í fylgiseðlinum.

STELARA inniheldur ekki rotvarnarefni og þess vegna á ekki að nota lyf sem verður eftir í sprautunni. Stelara fæst í sæfðri, einnota sprautu sem má aldrei endurnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/494/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16.01.2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

STELARA 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml.

Ustekinumab er að öllu leyti manna IgGκ einstofna mótefni fyrir interleukin (IL)-12/23 framleitt í mergæxlisfrumum úr músum með DNA samrunaerfðaætkni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skellupsoriasis

STELARA er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellupsoriasis (plaque psoriasis) hjá fullorðnum sem ekki hafa svarað, hafa frábendingu eða óþol fyrir annarri altækri meðferð þar á meðal ciclosporini, methotrexati (MTX) eða PUVA (psoralen og útfjólubláir geislar A) (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

STELARA er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellupsoriasis (plaque psoriasis) hjá unglíngum 12 ára og eldri þar sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn með annarri altækri meðferð eða ljósmeðferð eða óþol er fyrir þessum meðferðum (sjá kafla 5.1).

Psoriasis liðagigt

Stelara eitt sér eða í samsettri meðferð með MTX er ætlað til meðferðar við virkri psoriasis liðagigt hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með ólífrænum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) hefur reynst ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

STELARA er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð á psoriasis eða psoriasis liðagigt.

Skammtar

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af STELARA er 45 mg upphafsskammtur gefinn undir húð fylgt eftir með 45 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Sjúklingar með líkamsþyngd > 100 kg

Fyrir sjúklinga sem eru > 100 kg að þyngd er upphafsskammturinn 90 mg undir húð, sem fylgt er eftir með 90 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sýnt var fram á að hjá þessum sjúklingum voru 45 mg einnig gagnleg. Hins vegar leiddu 90 mg til meiri virkni. (sjá kafla 5.1, töflu 4)

Psoriasis liðagigt

Ráðlögð skömmtun STELARA er 45 mg upphafsskammtur, gefinn undir húð, eftir það er gefinn 45 mg skammtur 4 vikum síðar og síðan á 12 vikna fresti eftir það. Sem annan valkost má nota 90 mg hjá sjúklingum sem vega > 100 kg.

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa enga svörun sýnt þegar meðferð hefur staðið allt að 28 vikur.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

STELARA hefur ekki verið rannsakað í þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun STELARA hjá börnum yngri en 12 ára.

Skellupsoriasis hjá börnum (12 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur af STELARA miðað við líkamsþyngd kemur fram hér fyrir neðan (töflur 1 og 2). STELARA á að gefa á viku 0 og 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Tafla 1 Ráðlagður skammtur af STELARA við psoriasis hjá börnum

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn	Ráðlagður skammtur
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a Til að reikna inndælingarrúmmálið (ml) fyrir sjúklinga < 60 kg, skal nota eftirfarandi formúlu: $líkamsþyngd (kg) \times 0,0083$ (ml/kg) eða sjá töflu 2. Námunda skal reiknaða rúmmálið að næsta 0,01 ml og gefa lyfið með sprautu með 1 ml kvarða. Til er 45 mg hettuglas fyrir börn sem þurfa að fá minna en fullan 45 mg skammt.

Tafla 2 Inndælingarrúmmál STELARA við psoriasis hjá börnum < 60 kg

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn (kg)	Skammtur (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38

47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Lyfjagjöf

STELARA er til notkunar undir húð. Forðast skal að velja stungustað á húð þar sem einkenni eru um psoriasis ef hægt er.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð geta sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra gefið inndælingu með STELARA ef lækurinn telur að það sé viðeigandi. Engu að síður skal lækurinn tryggja viðeigandi eftirfylgni með sjúklingunum. Sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra skal kennt að sprauta öllum skammtinum af STELARA samkvæmt leiðbeiningum sem gefnar eru í fylgiseðlinum. Heildarleiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðlinum.

Sjá kafla 6.6 fyrir nánari fyrirmæli um undirbúning og sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virk berklasýking, sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sýkingar

Ustekinumab getur haft tilhneigingu til að auka hættuna á sýkingum og endurvirkjun óvirkra sýkinga. Í klínískum rannsóknum hafa sést alvarlegar bakteríu-, sveppa- og veirusýkingar hjá sjúklingum á STELARA (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar íhugað er hvort gefa skuli sjúklingum með langvinna sýkingu eða sögu um endurtekna sýkingu STELARA (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með STELARA er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. STELARA á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu áður en STELARA er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með STELARA er hafin hjá sjúklingum með sögu um óvirka eða virka berkla þar sem viðeigandi meðferð hefur ekki verið staðfest. Fylgjast skal vel með ummerkjum og einkennum virkrar berklasýkingar hjá sjúklingum á STELARA meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur.

Sjúklingum skal sagt að leita læknishjálpar ef ummerki eða einkenni sem gefa til kynna sýkingu koma í ljós. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal fylgjast náið með honum og ekki skal gefa STELARA fyrr en komist hefur verið fyrir sýkinguna.

Illkynja sjúkdómar

Ónæmisbælandi lyf eins og ustekinumab hafa tilhneigingu til að auka hættuna á illkynja sjúkdómum. Sumir sjúklinganna sem fengu STELARA í klínískum rannsóknum fengu illkynja sjúkdóma í húð eða annars staðar í líkamanum (sjá kafla 4.8).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða sjúklingum sem halda áfram meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan þeir voru á STELARA meðferð. Þess vegna skal gæta varúðar þegar íhugað er að gefa þessum sjúklingum STELARA.

Fylgjast ætti með öllum sjúklingum með tilliti til þess hvort húðkrabbamein sem er ekki sortuæxli (non-melanoma) komi fram, sérstaklega þeim sem eru eldri en 60 ára, með sögu um langvarandi ónæmisbælandi meðferð eða sögu um PUVA meðferð (sjá kafla 4.8).

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins, sem í sumum tilvikum hafa komið fram nokkrum dögum eftir meðferð. Bráðaofnæmi og ofsabjúgur hafa komið fram. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð eiga sér stað skal hefja viðeigandi meðferð og hættu gjöf STELARA. (sjá kafla 4.8).

Latex næmi

Nálarhettan á áfylltu sprautunni er framleidd úr náttúrulegu þurru gúmmíi (latexafleiða) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru latex næmir.

Ónæmisáðgerðir

Mælt er með því að gefa ekki lifandi veiru- eða bakteríubóluefni (svo sem Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)) samhliða STELARA. Sértekar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum sem höfðu nýlega fengið lifandi veirubóluefni eða lifandi bakteríubóluefni. Engin gögn eru til um smit vegna lifandi bóluefna (secondary transmission) hjá sjúklingum á STELARA meðferð. Fyrir bólusetningu með lifandi veiru- eða bakteríubóluefni skulu líða að minnsta kosti 15 vikur frá síðasta skammti af STELARA og hægt er að hefja meðferðina að nýju í fyrsta lagi 2 vikum eftir bólusetninguna. Læknar skulu leita upplýsinga og leiðbeininga um samhliða notkun ónæmisbælandi lyfs eftir gjöf bóluefnis í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomand bóluefni.

Sjúklingum sem eru á STELARA meðferð má gefa óvirkjað bóluefni eða bóluefni sem ekki er lifandi.

Langvarandi meðferð með STELARA bælir ekki vessabundna (humoral) ónæmissvörun við pneumókokka fjölsykra- eða stífkrampabóluefnum (sjá kafla 5.1).

Samtímis ónæmisbælandi meðferð

Í rannsóknum á psoriasis hafa öryggi og verkun STELARA samhliða ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum eða ljósamedferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á psoriasis liðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun STELARA. Gæta skal varúðar þegar íhuguð er samhliða notkun ónæmisbælandi efna og STELARA og þegar verið er að skipta úr öðru ónæmisbælandi lífefnalyfi (sjá kafla 4.5).

Afnæmingarmeðferð

STELARA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa gengist undir afnæmingarmeðferð (allergy immunotherapy). Ekki er vitað hvort STELARA geti haft áhrif á afnæmingarmeðferð.

Alvarlegir húðkvillar

Greint hefur verið frá skinnflagningsbólgu (exfoliative dermatitis) eftir ustekinumab-meðferð hjá sjúklingum með psoriasis (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem eru með skellupsoriasis geta þróað með sér psoriasis ásamt roða (erythrodermic psoriasis) með einkennum sem kunna að vera klínískt ógreinanleg frá skinnflagningsbólgu, en það er hluti af náttúrulegu ferli sjúkdómsins. Læknar ættu að líta á það sem hluta af eftirliti að vera vakandi fyrir einkennum psoriasis ásamt roða eða skinnflagningsbólgu hjá psoriasis sjúklingi. Ef slík einkenni koma fyrir skal grípa til viðeigandi meðferðar. Stöðva skal meðferð með STELARA ef grunur er um viðbrögð við lyfinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Samanburður á sjúklingum eldri en 65 ára og yngri sjúklingum sem fengu STELARA leiddi ekki í ljós neinn heildarmun á virkni og öryggi, hins vegar var fjöldi sjúklinga sem voru 65 ára og eldri ekki nægjanlegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar. Vegna þess að almennt er tíðni sýkinga hærrí meðal eldri sjúklinga ætti að gæta varúðar við meðferð fyrir aldraða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða STELARA (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum í mönnum. Í greiningum á lyfjahvörfum hjá þýði í III. stigs rannsóknunum voru áhrif þeirra lyfja sem algengast er að séu notuð samhliða hjá psoriasis sjúklingum (þar á meðal parasetamól, íbúprófen, acetýlsalicýlsýra, metformín, atorvastatín og levótýroxín) á lyfjahvörf ustekinumabs rannsökuð. Við samhliða gjöf voru engar vísbendingar um milliverkanir við þessi lyf. Grundvöllurinn fyrir þessari greiningu var sá að að minnsta kosti 100 sjúklingar ($> 5\%$ af rannsóknarþýði) væru meðhöndlaðir með þessum lyfjum samhliða, í að minnsta kosti 90% af tímalengd rannsóknarinnar. Samhliða notkun MTX, bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID) og barkstera til inntöku eða fyrri útsetning fyrir and-TNF α lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með psoriasis liðagigt.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn benda ekki til þess að aðlaga þurfi skammta hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni (sjá kafla 5.2).

Í rannsóknum á psoriasis hafa öryggi og virkni STELARA samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum og ljósmeðferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á psoriasis liðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun STELARA (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 vikur eftir meðferð.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun ustekinumab á meðgöngu. Dýrarannsóknir gefa ekki til kynna bein eða óbein skaðleg áhrif í tengslum við meðgöngu, fósturvísi/fóstur þroska, fæðingu eða þroska ungbarna (sjá kafla 5.3). Til varúðar er ráðlegt að forðast notkun STELARA á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vítað hvort ustekinumab skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað ustekinumabs í mjólk í litlu magni. Ekki er vítað hvort ustekinumab frásogast út í blóðið eftir inntöku. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti, af völdum ustekinumabs, verður að taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstgjöf meðan á meðferð stendur og í allt að 15 vikur eftir meðferð eða hvort hætta skuli meðferð með STELARA, m.t.t. ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af STELARA meðferð fyrir konuna.

Frjósemi

Áhrif ustekinumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

STELARA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar (> 5%) á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt hjá fullorðnum, þar sem ustekinumab var notað, voru nefkoksbólga, höfuðverkur og sýking í efri hluta öndunarvegjar. Flestar þeirra voru álitnar vægar og kröfðust ekki stöðvunar meðferðar. Alvarlegasta aukaverkun af STELARA sem greint hefur verið frá er ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Gögn um öryggi sem lýst er að neðan sýna útsetningu hjá fullorðnum fyrir ustekinumabi í 7 annars og þriðja stigs samanburðarrannsóknum hjá 4.135 sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt, þar af fengu 3.256 meðferð með ustekinumabi í að minnsta kosti 6 mánuði, 1.482 fengu meðferð í að minnsta kosti 4 ár og 838 fengu meðferð í að minnsta kosti 5 ár.

Tafla 3 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt hjá fullorðnum og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni: Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: Tannskýkingar, sýking í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga, ristill, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar.
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal útbrot, ofsakláði) Mjög sjaldgæfar: Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi, ofsabjúgur)
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar: Þunglyndi
Taugakerfi	Algengar: Svimi, höfuðverkur Sjaldgæfar: andlitstaugarlömun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar: Verkur í munnkoki Sjaldgæfar: Nefstífla
Meltingarfæri	Algengar: Niðurgangur, ógleði
Húð og undirhúð	Algengar: Kláði Sjaldgæfar: Graftarbólupsoriasis, húðflögnun Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað Sjaldgæfar: Viðbrögð á stungustað (þar á meðal blæðing, margúll, hersli, bólga og kláði)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt var tíðni sýkinga eða alvarlegra sýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu ustekinumabmeðferð og þeim sem fengu lyfleysu. Í þeim hluta klínískra rannsókna á sjúklingum með psoriasis og sjúklingum með psoriasis liðagigt þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni sýkinga 1,27 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og 1,17 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Alvarlegar sýkingar voru 0,01 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (5 alvarlegar sýkingar á 616 sjúklingaár í eftirfylgni) og 0,01 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4 alvarlegar sýkingar á 287 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4).

Á bæði þeim tímabilum klínískra rannsókna á psoriasis og psoriasis liðagigt þar sem var samanburðarhópur og ekki, sem gefa mynd af útsetningu í 9.848 sjúklingaár hjá 4.135 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,1 ár, 3,2 ár í rannsóknum á psoriasis og 1,0 ár í rannsóknum á psoriasis liðagigt. Tíðni sýkinga var 0,86 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og tíðni alvarlegra aukaverkana var 0,01 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (107 alvarlegar sýkingar á 9.848 sjúklingaárum í eftirfylgni) og á meðal alvarlegra sýkinga sem greint var frá voru sarþbólga, húðbeðsbólga, lungnabólga, sýklasótt, botnlangabólga og gallblöðrubólga.

Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar með óvirkar berkласýkingar, sem voru meðhöndlaðir samhliða með isoniazíði, ekki berkla.

Illkynja sjúkdómar

Í þeim hluta klínísku rannsóknanna á psoriasis og psoriasis liðagigt þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni illkynja sjúkdóma að undanskildu húðkrabbameini sem ekki var sortuæxli, 0,16 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni fyrir sjúklinga meðhöndlaða með ustekinumabi (1 sjúklingur á 615 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,35 hjá sjúklingum á lyfleysu (1 sjúklingur á 287 sjúklingaár í eftirfylgni). Tíðni húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli var 0,65 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (4 sjúklingar á 615 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,70 hjá sjúklingum á lyfleysu (2 sjúklingar á 287 sjúklingaár í eftirfylgni).

Á samanburðartímabilum og tímabilum án samanburðar í klínískum rannsóknum á psoriasis og psoriasis liðagigt sem gefa mynd af útsetningu í 9.848 sjúklingaár hjá 4.135 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,1 ár, 3,2 ár í rannsóknum á psoriasis og 1,0 ár í rannsóknum á psoriasis liðagigt. Greint var frá illkynja sjúkdómum, að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, hjá 55 sjúklingum á 9.830 sjúklingaár í eftirfylgni (tíðnin var 0,56 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi). Þessi tíðni illkynja sjúkdóma sem skráð var hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi var sambærileg þeirri tíðni sem búast má við í samfélaginu almennt (staðlað tíðnihlutfall = 0,92 [95% öryggisbil: 0,69, 1,20], aðlagð fyrir aldri, kyni og kynstofni). Þeir illkynja sjúkdómar sem komu oftast fyrir að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli voru krabbamein í blöðruhálskirtli, sortuæxli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein. Tíðni húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli var 0,50 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi (49 sjúklingur á 9.815 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4). Hlutfall sjúklinga með grunnfrumukrabbamein á móti þeim sem voru með flöguþekjukrabbamein (4:1) er sambærilegt því hlutfalli sem búast má við í samfélaginu almennt (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð

Á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum á ustekinumabi hjá sjúklingum með psoriasis og sjúklingum með psoriasis liðagigt var greint frá útbrotum og ofsakláða hjá < 1% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Mótefnamyndun

Innan við 8% sjúklinga sem fengu ustekinumab í klínískum rannsóknum mynduðu mótefni gegn ustekinumabi. Engin augljós tengsl komu fram á milli myndunar mótefna gegn ustekinumabi og viðbragða á stungustað. Meirihluti sjúklinga sem mældust með mótefni gegn ustekinumabi voru með

hlutleysandi mótefni. Tilhneiging var til minni virkni hjá sjúklingum sem höfðu myndað mótefni gegn ustekinumabi, hins vegar útilokuðu mótefnin ekki klíniska svörun.

Börn

Aukaverkanir hjá börnum 12 ára og eldri með skellupsoriasis

Öryggi ustekinumabs hefur verið rannsakað í 3. stigs rannsókn hjá 110 sjúklingum á aldrinum frá 12 til 17 ára í allt að 60 vikur. Í þessari rannsókn voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar þeim sem komu fram í fyrri rannsóknum á skellupsoriasis hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir stakir 6 mg/kg skammtar í æð án skammtatakmarkandi eituráhrifa. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til ummerkja eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðhöndlun einkenna hafin samstundis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukin hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Verkunarháttur

Ustekinumab er einstofna mótefni sem er að öllu leyti manna IgG_k sem binst með mikilli sérhæfni sameiginlegu p40 próteinbyggingareiningu frumuboðefnanna interleukin (IL)-12 og IL-23 hjá mönnum. Ustekinumab hamlar virkni IL-12 og IL-23 hjá mönnum með því að hindra að p40 bindist IL-12Rβ1 viðtakapróteini sem tjáð er á yfirborði ónæmisfrumna. Ustekinumab getur ekki bundist IL-12 eða IL-23 sem þegar er bundið IL-12Rβ1 viðtaka á yfirborði frumu. Þess vegna er ekki líklegt að ustekinumab eigi þátt í komplement- eða mótefna-miðlaðri eiturverkun á frumum með IL-12 og/eða IL-23 viðtaka. IL-12 og IL-23 eru frumuboðefni sem eru misleit tvennd (heterodimeric) og sem er seytt af virkjuðum frumum sem tjá mótefnavaka, svo sem átfrumum og griplufrumum (dendritic cells) og bæði frumuboðefnin taka þátt í ónæmisstarfsemi. IL-12 örvar náttúrlulegar drápsfrumur (natural killers (NK)) og ræsir sérhæfingu CD4⁺ Tfrumna gegn T hjálparfrumu 1(Th1) svipgerð, IL-23 virkjar leið fyrir T 17 hjálparfrumur (Th17). Hins vegar hefur óeðlileg stjórnun á IL 12 og IL 23 verið tengd ónæmismiðluðum sjúkdómum eins og psoriasis og psoriasis liðagigt.

Með því að bindast sameiginlegri p40 undireiningu IL-12 og IL-23 hefur ustekinumab klíniska verkun bæði á psoriasis og psoriasis liðagigt með því að trufla leiðir Th1 og Th17 frumuboðefna sem eru meginþættir í meinafræði þessara sjúkdóma.

Ónæming

Meðan á langtíma framlengingu á psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2) stóð sýndu fullorðnir sjúklingar, sem fengu meðferð með STELARA í að minnsta kosti 3,5 ár, svipaða móefnasvörun við bæði pneumókokka fjölsykra- og stífkrampabóluefnum og samanburðarhópur psoriasis sjúklinga sem ekki fékk altæka (systemic) meðferð. Svipað hlutfall fullorðinna sjúklinga myndaði verndandi magn af and-pneumókokka- og and-stífkrampamótefnum og mótefnatíttrar voru svipaðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með STELARA og sjúklingum í samanburðarhópnum.

Verkun

Skellupsoriasis (fullorðnir)

Öryggi og verkun ustekinumabs voru metin hjá 1.996 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellupsoriasis sem gátu gengist undir ljósameðferð eða altæka meðferð. Auk þess voru ustekinumab og etanercept borin saman í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfi þar sem matsaðilinn var blindaður hjá sjúklingum með miðlungs mikinn eða verulegan skellupsoriasis sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir ciclosporini, MTX eða PUVA.

Í psoriasis rannsókn 1 (PHOENIX 1) voru 766 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 53% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingar fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með sama skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16, sem fylgt var eftir með skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem upphaflega fengu ustekinumab skv. slembiröðun og sem náðu PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index - að minnsta kosti 75% bati miðað við grunngildi) bæði í viku 28 og viku 40 var slembiraðað á ný til að fá annaðhvort ustekinumab á 12 vikna fresti eða lyfleysu (þ.e. afturköllun meðferðar). Sjúklingum sem var slembiraðað á ný og fengu lyfleysu í viku 40 byrjuðu aftur að nota ustekinumab í upphaflegum skömmtum þegar þeir fundu fyrir 50% minnkun á þeim árangri sem náðist í viku 40 samkvæmt PASI. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 76 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2) voru 1.230 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 61% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingu fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með viðbótarskammti í viku 16. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í psoriasis rannsókn 3 (ACCEPT) voru 903 sjúklingar með miðlungs mikinn eða verulegan psoriasis sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir öðrum altækum meðferðum metnir, verkun ustekinumabs og etanercepts var borin saman og öryggi ustekinumabs og etanercepts metið. Í 12 vikna hluta samanburðarrannsóknarinnar með lyfi var sjúklingum slembiraðað og fengu etanercept (50 mg tvisvar í viku), ustekinumab 45 mg í viku 0 og 4 eða ustekinumab 90 mg í viku 0 og 4.

Sjúkdómseinkenni voru í upphafi almennt sambærileg fyrir alla meðferðarhópana í psoriasis rannsóknnum 1 og 2 með PASI miðgildi í upphafi frá 17 til 18, miðgildi yfirborðsflatarmáls líkamans í ≥ 20 og miðgildi DLQI (Dermatology Life Quality Index) á bilinu 10 til 12. Um það bil einn þriðji (psoriasis rannsókn 1) og einn fjórði (psoriasis rannsókn 2) hluti sjálfboðaliðanna hafði psoriasis gigt (Psoriatic Arthritis (PsA)). Svipaður alvarleiki sjúkdóms sást einnig í psoriasis rannsókn 3.

Aðalendapunkturinn í þessum rannsóknnum var hlutfall sjúklinga sem sýndu svörun samkvæmt PASI 75 frá upphafi að viku 12 (sjá töflur 4 og 5).

Tafla 4 Samantekt á klínískri svörun í psoriasis rannsókn 1 (PHOENIX 1) og psoriasis rannsókn 2 (PHOENIX 2)

	Vika 12 2 skammtar (vika 0 og vika 4)			Vika 28 3 skammtar (vika 0, vika 4 og vika 16)	
	lyfleysa	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis rannsókn 1					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	255	255	256	250	243
PASI 50 svörun N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 svörun N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)

PASI 90 svörun N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 svörun N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 svörun N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasis rannsókn 2					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	410	409	411	397	400
PASI 50 svörun N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 svörun N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 svörun N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 svörun N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 svörun N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við lyfleysu

^b PGA = Heildarmat læknis (Physician Global Assessment)

Tafla 5 Samantekt á klínískri svörun í viku 12 í psoriasis rannsókn 3 (ACCEPT)

	Psoriasis rannsókn 3		
	Etanercept 24 skammtar (50 mg tvisvar í viku)	Ustekinumab 2 skammtar (vika 0 and vika 4)	
		45 mg	90 mg
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	347	209	347
PASI 50 svörun N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 svörun N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 svörun N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA án einkenna eða með lágmarks einkenni N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 svörun N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	96	58	103
PASI 75 svörun N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við etanercept.

^b p = 0,012 fyrir ustekinumab 45 mg miðað with etanercept.

Í psoriasis rannsókn 1 hélst PASI 75 skor marktækt betur með samfelldri meðferð samanborið við að hætta meðferð (p < 0,001). Svipaðar niðurstöður sáust fyrir hvern skammt af ustekinumabi. Á 1 ári (í viku 52) höfðu 89% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 63% af sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt) (p < 0,001). Á 18 mánuðum (í viku 76) höfðu 84% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 19% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt). Á 3 árum (í viku 148) höfðu 82% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun. Á 5 árum (í viku 244) höfðu 80% sjúklinga sem var slembiraðað á ný í viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun.

Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu og sem hófu að nýju upphaflega ustekinumab meðferð eftir að hafa misst ≥ 50% af árangrinum skv. PASI kvarða sýndu 85% PASI 75 svörun á ný innan 12 vikna eftir að meðferð var hafin að nýju.

Í psoriasis rannsókn 1 sást marktækt meiri hækkun frá upphafi í viku 2 og viku 12 á DLQI hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Árangurinn hélst framyfir viku 28. Á sama hátt sást marktækur árangur í psoriasis rannsókn 2 í viku 4 og viku 12 sem hélst fram yfir viku 24. Í psoriasis rannsókn 1 var árangur m.t.t. psoriasis í nöglum (Nail Psoriasis Severity Index), heildarstigum líkamlegra og andlegra þátta á SF-36 og kláða VAS (Visual Analogue Scale) marktækur hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Í psoriasis rannsókn 2 var einnig marktækur árangur skv. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire) í báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu.

Psoriasis liðagigt (fullorðnir)

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dregur úr einkennum og bætir líkamlega færni og eykur heilsutengd lífsgæði og dregur úr framvindu útlægra liðskemmda hjá sjúklingum með virka psoriasis liðagigt.

Öryggi og verkun ustekinumabs var metin hjá 927 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarránsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka psoriasis liðagigt (≥ 5 bólgur liðir og ≥ 5 aumur liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD). Að minnsta kosti 6 mánuðir voru síðan sjúklingarnir í þessum ránsóknum höfðu greinst með psoriasis liðagigt. Sjúklingar með sérhverja undirtegund psoriasis liðagigtar voru teknir inn í ránsóknirnar, þ.m.t. fjölliðabólga án vísbendinga um gigtarhnúta (39%), hryggigt með útlægri libólgu (28%), ósamhverf útlæg liðbólga (21%), sjúkdómur sem náði til liða milli fjarkjúka (12%) og liðbólga með afmyndun liða (0,5%). Yfir 70% og 40% sjúklinganna í báðum ránsóknum voru með festumein (enthesitis) og fingurbólgur (dactylitis) við grunnlínu, talið í sömu röð. Sjúklingum var slembiráðað til að fá meðferð með ustekinumabi 45 mg, 90 mg, eða lyfleysu undir húð í viku 0 og 4. viku og eftir það var gefinn skammtur á 12 vikna fresti. Um það bil 50% sjúklinganna var áfram á stöðugum skammti af MTX (≤ 25 mg/viku).

Í ránsókn 1 á psoriasis liðagigt (PSUMMIT I) og ránsókn 2 á psoriasis liðagigt (PSUMMIT II) höfðu 80% og 86% sjúklinganna, talið í sömu röð, áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Í ránsókn 1 máttu sjúklingarnir ekki hafa fengið fyrri meðferð með and-TNF α (anti-tumour necrosis factor (TNF) α lyfi. Í ránsókn 2 hafði meirihluti (58%, n = 180) sjúklinganna fengið áður meðferð með a.m.k. einu and-TNF α lyfi, af þeim höfðu yfir 70% hætt á and-TNF α meðferð á einhvejum tímamarki meðferðarinnar vegna verkunarbrests eða óþols.

Einkenni

Meðferð með ustekinumabi leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á viðmiðunarþáttum sjúkdómsvirkni í 24. viku, samanborið við lyfleysu. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun (American College of Rheumatology) í 24. viku. Lykilniðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 6 hér fyrir neðan.

Tafla 6 Fjöldi sjúklinga sem höfðu náð klíniskri svörun í 24. viku í ránsókn 1 (PSUMMIT I) og ránsókn 2 (PSUMMIT II) á psoriasis liðagigt.

	Psoriasis liðagigt, ránsókn 1			Psoriasis liðagigt, ránsókn 2		
	Lyfleysa	45 mg	90 mg	Lyfleysa	45 mg	90 mg
Fjöldi sjúklinga sem völdust í ránsóknina	206	205	204	104	103	105
ACR 20 svörun, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 svörun, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 svörun, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Fjöldi sjúklinga með $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 svörun, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a

PASI 90 svörun, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Bæði PASI 75 og ACR 20 svörun, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 svörun, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 svörun, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 svörun, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 svörun, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = ekki marktækt

^d Fjöldi sjúklinga með psoriasis á húð á ≥ 3% líkamsyfirborðs (BSA) við grunnlínu

Breyting til batnaðar á ACR 20, 50 og 70 svörun hélt áfram eða hélst út viku 52 (rannsókn 1 og 2 á psoriasis liðagigt) og viku 100 (rannsókn 1 á psoriasis liðagigt). Í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 100 hjá 57% eftir 45 mg og hjá 64% eftir 90 mg. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 52 hjá 47% eftir 45 mg og hjá 48% eftir 90 mg.

Hlutfall sjúklinga sem hafði svarað meðferð í 24. viku, samkvæmt aðlöguðum viðmiðunum svörunar við meðferð psoriasis liðagigtar (PsARC), var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu meðferð með ustekinumabi samanborið við lyfleysu. Svörun samkvæmt viðmiðun svörunar við meðferð psoriasis liðagigtar hélst út viku 52 og viku 100. Hjá herra hlutfalli sjúklinga á meðferð með ustekinumabi, sem voru með hryggigt með útlægri liðbólgu sem aðalbirtingarmynd, kom fram 50 og 70 prósent breyting til batnaðar samkvæmt mælikvarða á sjúkdómsvirkni hjá fólki með hryggigt (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)) samanborið við lyfleysu í 24. Viku.

Svörun sem kom fram í hópnum sem fengu ustekinumab var svipuð hjá þeim sjúklingum sem fengu samhliða MTX og þeim sem fengu ekki MTX samhliða og hélst út viku 52 og viku 100. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með and-TNF α lyfjum sem fengu ustekinumab náðu betri svörun í 24. viku en sjúklingar sem fengu lyfleysu (ACR 20 svörun í 24. viku varð hjá 37% í hópnum sem fékk 45 mg og 34% í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við 15% í lyfleysuhópnum; p < 0,05) og svörun hélst út viku 52.

Hjá sjúklingum með festumein og fingurbólgu við grunnlínu í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt varð marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og fingurbólgu í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt kom fram marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og tölulegur munur (ekki tölfræðilega marktækur) samkvæmt skori á mælikvarða varðandi fingurbólgu í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumeini og fingurbólgu hélst út viku 52 og viku 100.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Vefrænar skemmdir í hand- og fótleggjum voru tjáðar sem breyting miðað við grunnildi á heildarskori van der Heijde-Sharp (vdH-S score), kvarðanum var breytt fyrir psoriasis liðagigt með því að bæta við liðum í fjarkjúku handa. Fyrirframskilgreind samþætt greining var gerð með sameinuðum niðurstöðum frá 927 þátttakendum úr rannsóknum 1 og 2 á psoriasis liðagigt. Ustekinumab dró tölfraðilega marktækt úr framvindu vefrænna skemmda samanborið við lyfleysu mælt sem breyting frá grunnildi að viku 24 á breyttu heildarskori vdH-S (meðaltal \pm SD skor var $0,97 \pm 3,85$ í lyfleysuhópnum samanborið við $0,40 \pm 2,11$ í ustekinumab hópnum sem fékk 45 mg ($p < 0,05$) og $0,39 \pm 2,40$ í hópnum sem fékk 90 mg ($p < 0,001$). Þessi áhrif komu fram í rannsókn 1 á psoriasis liðagigt. Áhrifin eru talin koma fram án tillits til samhliða notkunar MTX og hældust út viku 52 (samþætt greining) og viku 100 (rannsókn 1 á psoriasis liðagigt).

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi kom fram marktæk breyting til batnaðar á líkamlegri færni samkvæmt mælikvarða á fötlun (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)) í 24. viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt þýðingamikilli $\geq 0,3$ breytingu til batnaðar frá grunnlínu samkvæmt HAQ-DI skori var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar á HAQ-DI skori frá grunnildi hélst út viku 52 og viku 100.

Marktæk breyting varð til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á lífsgæði hjá fólki með húðsjúkdóma (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku sem hélst út viku 52 og viku 100. Í rannsókn 2 á psoriasis liðagigt varð marktæk breyting til batnaðar hjá hópnum sem fengu ustekinumab, samkvæmt skori á mælikvarða á þreytu hjá fólki á meðferð við langvinnum sjúkdómum (Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)), samanborið við lyfleysu í 24 viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt marktækri breytingu til batnaðar með tilliti til þreytu (4 stig á FACIT-F) var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar með tilliti til FACIT stiga hélst út viku 52.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ustekinumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna á aldrinum 6 til 11 ára við meðal til alvarlegu skellupsoriasis í börnum og barnaliðagigt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skellupsoriasis hjá börnum

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dragi úr einkennum og auki heilsutengd lífsgæði hjá börnum 12 ára og eldri með skellupsoriasis.

Verkun ustekinumabs var rannsökuð hjá 110 börnum á aldrinum 12 til 17 ára með miðlungsmikinn eða verulegan skellupsoriasis í fjölsetra, 3. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (CADMUS). Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort lyfleysu ($n = 37$) eða ráðlagðan skammt af ustekinumabi (sjá kafla 4.2; $n = 36$) eða hálfan ráðlagðan skammt af ustekinumabi ($n = 37$) með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sjúklingar sem fengið höfðu lyfleysu fóru yfir á ustekinumab í viku 12.

Sjúklingar með PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 og einkenni á a.m.k. 10% líkamsyfirborðs (BSA), sem gátu gengist undir altæka meðferð eða ljósameðferð, þóttu hæfir til að taka þátt í rannsókninni. Um það bil 60% sjúklinganna höfðu áður verið útsettir fyrir hefðbundinni altækri meðferð eða ljósameðferð. Um það bil 11% sjúklinganna höfðu áður verið útsettir fyrir lífefnalyfjum.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem nær PGA skorinu „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) í viku 12. Aukaendapunktur voru m.a. PASI 75, PASI 90, breyting frá grunnildi á mælikvarða á lífsgæði hjá börnum með húðsjúkdóma (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)), breyting frá grunnildi á heildarskori skv. mælikvarða á lífsgæðum barna (Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)) í viku 12. Þátttakendur sem voru meðhöndlaðir með

ustekinumabi sýndu í viku 12 marktækt meiri breytingu til batnaðar á psoriasis og heilsutengdum lífsgæðum miðað við lyfleysu (tafla 7).

Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni til að fylgjast með virkni. Hlutfall sjúklinga með PGA skorið „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) og hlutfall sem náði PASI 75 sýndi fram á að munur var, milli hópsins sem var meðhöndlaður með ustekinumabi og hópsins sem fékk lyfleysu, í fyrstu heimsókninni eftir upphaf rannsóknar í viku 4 og sem náði síðan hámarki eftir 12 vikur. Breyting til batnaðar m.t.t. PGA, PASI, CDLQI og PedsQL viðhélst út viku 52 (tafla 7).

Tafla 7 Samantekt á aðal- og aukaendapunktum í viku 12 og viku 52

Rannsókn á psoriasis hjá börnum (CADMUS)			
	Vika 12		Vika 52
	Lyfleysa	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi
	N (%)	N (%)	N (%)
Slambiraðaðir sjúklingar	37	36	35
PGA			
PGA „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA „án einkenna“ (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 svörun	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 svörun	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 svörun	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI skor 0 eða 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Breyting frá grunnildi Meðaltal (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI er mælitæki sem er notað í tengslum við húðsjúkdóma til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum. CDLQI skor 0 eða 1 gefur til kynna að það séu engin áhrif á lífsgæði barns.

^c p = 0,002

^d PedsQL: Heildarskor skv. PedsQL er mælikvarði á almenn heilsutengd lífsgæði, þróaður til notkunar hjá börnum og unglingum. N = 36 fyrir lyfleysuhópinn í viku 12.

^e p = 0,028

Á meðan á lyfleysutímabilinu stóð út viku 12 var virknin, hjá bæði hópnum sem fékk ráðlagðan skammt og hópnum sem fékk hálfan ráðlagðan skammt, almennt sambærileg við aðalendapunktinum (69,4% og 67,6%) þó að vísbendingar hafi verið um skammtatengda svörun þegar notuð eru hærri viðmið fyrir virkni (t.d. PGA skorið „án einkenna“ (0), PASI 90). Eftir viku 12 var virkni almennt meiri og henni betur viðhaldið hjá hópnum sem fékk ráðlagðan skammt samanborið við hópinn sem fékk hálfan ráðlagðan skammt þar sem lítilsháttar minnkun á virkni kom oftast fram við lok hvers 12 vikna hlés milli skammta. Öryggi við ráðlagðan skammt og hálfan ráðlagðan skammt var sambærilegt.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi tímans sem það tók að ná hámarksþéttu í sermi (t_{max}) var 8,5 dagar eftir stakan 90 mg skammt undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum. Miðgildi t_{max} ustekinumabs eftir stakan 45 mg eða 90 mg skammt undir húð hjá sjúklingum með psoriasis var sambærilegt við það sem fram kom hjá heilbrigðum einstaklingum.

Nýting (absolute bioavailability) ustekinumabs eftir gjöf staks skammts undir húð var áætlað 57,2% hjá sjúklingum með psoriasis.

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls á lokastigi (Vz) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá psoriasis sjúklingum var frá 57 til 83 ml/kg.

Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill ustekinumabs er ekki þekktur.

Brotthvarf

Miðgildi úthreinsunar (CL) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá sjúklingum með psoriasis var á bilinu 1,99 til 2,34 ml/sólarhring/kg. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) ustekinumabs var um það bil 3 vikur hjá sjúklingum með psoriasis og/eða psoriasis liðagigt, á bilinu 15-32 dagar í öllum rannsóknnum á psoriasis og psoriasis liðagigt. Í greiningu á lyfjahvörfum ákveðinna hópa, var greinanleg úthreinsun (CL/F) og greinanlegt dreifingarrúmmál (V/F) 0,465 l/sólarhring og 15,7 l, hvort um sig, hjá sjúklingum með psoriasis. Kyn hafði ekki áhrif á CL/F ustekinumabs. Greining á lyfjahvörfum ákveðinna hópa sýndi tilhneigingu til meiri úthreinsunar ustekinumabs hjá sjúklingum sem greindir hafa verið jákvæðir fyrir mótiefnum gegn ustekinumabi.

Línulegt samband

Altæk útsetning ustekinumabs (C_{max} og AUC) jókst í um það bil réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf staks skammts í bláæð á bilinu 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg eða eftir gjöf staks skammts undir húð á bilinu 24 mg til 240 mg hjá sjúklingum með psoriasis.

Stakur skammtur og endurteknir skammtar

Yfirleitt var hægt að meta þéttni ustekinumabs í sermi eftir gjöf staks skammts eða endurtekinna skammta undir húð. Jafnvægisþéttni ustekinumabs í sermi náðist í viku 28 eftir gjöf undir húð í viku 0 og viku 4 sem fylgt var eftir með skömmtum á 12 vikna fresti. Miðgildi lágmarksþéttni við jafnvægi var á bilinu 0,21 µg/ml til 0,26 µg/ml (45 mg) og á bilinu 0,47 µg/ml til 0,49 µg/ml (90 mg) hjá sjúklingum með psoriasis. Það varð engin sýnileg uppsöfnun á ustekinumabi m.t.t. þéttni í sermi þegar það var gefið undir húð á 12 vikna fresti.

Áhrif líkamsþyngdar á lyfjahvörf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með psoriasis reyndist líkamsþyngd vera mikilvægasta breytan sem hafði áhrif á úthreinsun ustekinumabs. Miðgildi CL/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 55% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi V/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 37% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi lágmarksþéttni ustekinumabs í sermi hjá þyngri sjúklingunum (> 100 kg) í 90 mg hópnum var svipað og hjá léttari sjúklingunum (≤ 100 kg) í 45 mg hópnum. Svipaðar niðurstöður komu fram í staðfestandi þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með psoriasis liðagigt.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar lyfjahvarfafraeðilegar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarástarfsemi.

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á öldruðum sjúklingum.

Lyfjahvörf ustekinumabs voru almennt sambærileg milli asískra sjúklinga með psoriasis og sjúklinga með psoriasis sem eru ekki asískir.

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá ákveðnum hópum voru engin merki um áhrif tóbaks og alkóhóls á lyfjahvörf ustekinumabs.

Þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með psoriasis á aldrinum 12 til 17 ára, meðhöndluð með ráðlögðum skammti miðað við þyngd, var almennt sambærileg við þéttni hjá fullorðnum psoriasis sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með fullorðinsskammti, hins vegar var þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með psoriasis, meðhöndluð með hálfum ráðlögðum skammti miðað við þyngd, almennt minni en hjá fullorðnum.

Stjórnun á CYP450 ensímum

Áhrif IL-12 eða IL-23 á stjórnun á CYP450 ensímum voru metin í *in vitro* rannsókn, þar sem notaðar voru lifrarfrumur úr mönnum, sem sýndi fram á að IL-12 og/eða IL-23 í þéttinni 10 ng/ml breytti ekki CYP450 ensímvrirni í mönnum (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4; sjá kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu (t.d. eitúráhrifa á líffæri) fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta og eiturvekunum á þroska og æxlun. Í rannsóknum á eitúráhrifum á þroska og æxlun hjá cynomolgus öpum sáust engar aukaverkanir á frjósemi karldýra og hvorki fæðingargallar né eitúráhrif á þroska. Engar aukaverkanir á frjósemi kvendýra sáust við notkun hliðstæðs mótefnis gegn IL-12/23 í músum.

Skammtastærðir í dýrarannsóknum voru allt að um það bil 45-falt stærri en stærstu sambærilegir skammtar ætlaðir til meðferðar psoriasis sjúklinga og leiddu til hámarksþéttni í sermi hjá öpum sem er meira en 100-falt hærri en sést hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ustekinumabs voru ekki framkvæmdar vegna skorts á viðeigandi líkönum fyrir mótefni sem ekki hafa milliverkun við IL-12/23 p40 úr nagdýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histídín
L-histidín monóhydróklóríð monóhydrat
Pólýsorbat 80
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

1 ml lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli og nálarhettu sem inniheldur náttúrulegt þurrt gúmmí (latexafleiða). Sprautan er með nálarhlíf sem þarf að virkja. STELARA er afgreitt í pakkingu með 1 áfylltri sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í STELARA áfylltu sprautunni. Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða mislitunar fyrir gjöf undir húð. Lausnin er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða ljósgul og getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Þetta útlit er ekki óalgennt í

próteinlausnum. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislituð eða skýjuð, eða ef framandi agnir eru til staðar. Fyrir notkun á að láta STELARA ná stofuhita (í u.þ.b. 30 mínútur). Nákvæmar leiðbeiningar um notkun er að finna í fylgiseðlinum.

STELARA inniheldur ekki rotvarnarefni og þess vegna á ekki að nota lyf sem verður eftir í sprautunni. Stelara fæst í sæfðri, einnota sprautu sem má aldrei endurnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/494/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16.01.2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive
St. Louis, MO 63134
Bandaríkin

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

Janssen Biologics (Ireland)
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi verður að tryggja að fyrir markaðssetningu Stelara fái allir heilbrigðisstarfsmenn sem búist er við að ávísi/noti Stelara kennsluefni sem inniheldur eftirfarandi:

- Kennsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Upplýsingapakki fyrir sjúklinga

Helstu skilaboðin og efni sem tilheyrir kennsluefninu fyrir heilbrigðisstarfsmenn er skilgreint sem eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs,
- Leiðbeiningar í hverju landi varðandi skimun á berklum,
- Hætta á alvarlegum sýkingum, þar með taldar sýkingar af völdum salmonella, berkla og öðrum sýkingum af völdum mycobacteria,
- Hætta á ofnæmisviðbrögðum, þ.á m. ofnæmi fyrir latexi sem er til staðar í nálarhlíf áfylltrar sprautu,
- Hætta á illkynja sjúkdómum.

Helstu skilaboðin í upplýsingapakka fyrir sjúklinga eru skilgreind sem eftirfarandi:

- Fylgiseðill,
- Hætta á endurkomu óvirkrar berklasýkingar og upplýsingar um skimun á berklum í hverju landi,
- Hætta á alvarlegum sýkingum, þar með taldar sýkingar af völdum salmonella, berkla og öðrum sýkingum af völdum mycobacteria,
- Hætta á ofnæmisviðbrögðum, þ. á m. á ofnæmi fyrir latexi sem er til staðar í nálarhlíf áfylltrar sprautu,
- Hugsanleg hætta á illkynja sjúkdómum,
- Viðeigandi aðferðir við að gefa sér Stelara, þ. á m. hvernig á að nota áfylltar sprautur.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ HETTUGLASI (45 mg)

1. HEITI LYFS

STELARA 45 mg, stungulyf, lausn
ustekinumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg ustekinumab í 0,5 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Súkrósa, L-histidín, L-histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
45 mg/0,5 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/08/494/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

STELARA 45 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI HETTUGLASS (45 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

STELARA 45 mg stungulyf, lausn
ustekinumab
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

45 mg/0,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ HETTUGLASI (90 mg)

1. HEITI LYFS

STELARA 90 mg, stungulyf, lausn
ustekinumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 90 mg ustekinumab í 1 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Súkrósa, L-histidín, L-histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
90 mg/1 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/08/494/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

STELARA 90 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI HETTUGLASS (90 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

STELARA 90 mg stungulyf, lausn
ustekinumab
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

90 mg/1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (45 mg)****1. HEITI LYFS**

STELARA 45 mg, stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ustekinumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 45 mg ustekinumab í 0,5 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Súkrósa, L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Umbúðir lyfsins innihalda latex gúmmí. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
45 mg/0,5 ml
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/494/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

STELARA 45 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU (45 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

STELARA 45 mg stungulyf
ustekinumab
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

45 mg/0,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (90 mg)

1. HEITI LYFS

STELARA 90 mg, stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ustekinumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 90 mg ustekinumab í 1 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Súkrósa, L-histidín, L-histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Umbúðir lyfsins innihalda latex gúmmí. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
90 mg/1 ml
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/494/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

STELARA 90 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU (90 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

STELARA 90 mg stungulyf
ustekinumab
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

90 mg/1 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

STELARA 45 mg stungulyf, lausn Ustekinumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður fyrir notanda lyfsins. Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem munt gefa barni Stelara skalt þú lesa þessar upplýsingar vandlega.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stelara og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Stelara
3. Hvernig nota á Stelara
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stelara
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stelara og við hverju það er notað

Upplýsingar um Stelara

Stelara inniheldur virka efnið ustekinumab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bera kennsl á og bindast sértækt við ákveðin prótein í líkamanum.

Stelara tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Verkun þessara lyfja felst í því að veikja hluta ónæmiskerfisins.

Við hverju er Stelara notað

Stelara er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóma:

- Skellupsoriasis - hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri
- Psoriasis liðagigt - hjá fullorðnum

Skellupsoriasis

Skellupsoriasis (plaque psoriasis) er sjúkdómur sem hefur áhrif á húð og neglur. Stelara dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Stelara er notað hjá fullorðnum með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellupsoriasis, sem geta ekki notað ciclosporin, methotrexat eða ljósameðferð eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Stelara er notað hjá börnum 12 ára og eldri með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellupsoriasis, sem þola ekki ljósameðferð eða aðrar altækar meðferðir eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Psoriasis liðagigt

Psoriasis liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum, yfirleitt er húðpsoriasis jafnframt til staðar. Ef þú ert með virka psoriasis liðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega þessum lyfjum er hugsanlegt að þér verði gefið Stelara til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins.

- bæta líkamlega færni.
- hægja á liðskemmdum.

2. Áður en byrjað er að nota Stelara

Ekki má nota Stelara:

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir ustekinumabi** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með virka sýkingu** sem lækurinn heldur að skipti máli.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, ráðfærðu þig þá við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Stelara.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Stelara er notað. Lækurinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir læknum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja læknum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Lækurinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Stelara. Ef lækurinn telur að þú sért í hættu á að fá berkla er hugsanlegt að hann gefi þér lyf til meðferðar við þeim.

Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum

Stelara getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Stelara. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Segðu læknum frá því áður en þú byrjar að nota Stelara:

- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð** við Stelara. Spyrðu lækinn ef þú ert ekki viss.
- **ef þú hefur einhvern tíma verið með einhverja tegund krabbameins** – það er vegna þess að ónæmisbælandi lyf eins og Stelara veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sýkingu.**
- **ef þú ert með einhver ný sár eða sár sem hafa breyst** á psoriasisvæðum eða á húð sem var eðlileg.
- **ef þú ert á annarri meðferð við psoriasis og/eða psoriasis liðbólgu** – eins og öðrum ónæmisbælandi lyfjum eða ljósamedferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Stelara hefur ekki verið rannsökuð. Samt sem áður er hugsanlegt að þetta geti aukið hættuna á sjúkdómum sem tengjast veiklun ónæmiskerfisins.
- **ef þú ert að fá eða hefur einhvern tíma fengið sprautur við ofnæmi** – ekki er þekkt hvort Stelara geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fái sýkingar.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, áður en þú notar Stelara.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Stelara fyrir börn yngri en 12 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja og bóluafna samhliða Stelara

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita:

- ef þú ert að nota, hefur nýlega notað eða gætir notað einhver önnur lyf.

- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Stelara er notað.

Meðganga og brjóstgjöf

- Æskilegt er að forðast notkun Stelara á meðgöngu. Áhrif Stelara á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Stelara stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Stelara meðferð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Stelara - ekki gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Stelara hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Stelara

Stelara er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í greiningu og meðferð psoriasis og psoriasis liðbólgu.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Talaðu við lækinn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

Hversu mikið Stelara er gefið

Lækinn ákveður hve mikið Stelara þú þarft að nota og í hve langan tíma.

Fullorðnir 18 ára og eldri

- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Stelara. Sjúklingum sem eru þyngri en 100 kílógrömm (kg) má gefa upphafsskammtinn 90 mg í stað 45 mg.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti. Skammtar sem gefnir eru eftir þetta eru venjulega þeir sömu og upphafsskammtur.

Börn og unglingar 12 ára og eldri

- Lækinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig, þar með talið magnið (rúmmálið) af Stelara sem á að sprauta til að gefa réttan skammt. Réttur skammtur fyrir þig er háður líkamsþyngd þinni þegar hver skammtur er gefinn.
- Ef þú vegur minna en 60 kg er ráðlagður skammtur 0,75 mg af Stelara á hvert kg líkamsþyngdar.
- Ef þú vegur 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Stelara.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Stelara.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti.

Hvernig Stelara er gefið

- Stelara er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun lækinn eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Stelara.
- Hins vegar getur þú í samráði við lækinn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Stelara. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Stelara.
- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Stelara inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig sjálf/-ur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú hefur notað of mikið eða þér hefur verið gefið of mikið Stelara. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Stelara

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú gleymir skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Stelara

Ekki er hættulegt að hætta notkun Stelara. Hins vegar geta einkenni psoriasis komið aftur ef notkun er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Sumir sjúklingar geta fengið alvarlegar aukaverkanir sem krefjast tafarlausrar meðferðar.

Ofnæmisviðbrögð – þau geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækinn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi) eru mjög sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Einkenni eru m.a.:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
- bólga í andliti, vörum, munnni eða koki.
- Algeng einkenni ofnæmisviðbragða eru m.a. útbrot á húð og ofsakláði (þau geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur lækinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Stelara aftur.

Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækinn ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Sýkingar í nefi eða hálsi og venjulegt kvef er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Bólga í vef undir húðinni (netjubólga) er sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Ristill (sársaukafull útbrot með blöðrum) er sjaldgæfur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Stelara getur minnkað hæfni þína til að vinna bug á sýkingum og sumar sýkingar geta orðið alvarlegar.

Þú verður að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu á meðan þú notar Stelara. Þau eru m.a.:

- hiti, flensulík einkenni, nætursviti
- þreyta eða mæði, þrálátur hósti
- hiti, roði og sársauki í húð eða sársaukafull útbrot í húð með blöðrum
- sviði við þvaglát
- niðurgangur

Talaðu strax við lækinn ef eitthvert þessara einkenna sýkinga kemur fram. Segðu læknum frá því ef þú ert með einhvers konar sýkingu sem hverfur ekki eða kemur endurtekið aftur. Lækinn gæti ákveðið að þú eigir ekki að nota Stelara fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækinn alltaf vita ef þú ert með einhverja opna skurði eða sár því þau geta sýkst.

Húðflögnun – aukinn roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum geta verið einkenni um psoriasis ásamt roða eða skinnflagningsbólgu sem eru alvarlegir húðkvillar. Segðu læknum þegar í stað frá því ef vart verður við þessi einkenni.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Niðurgangur
- Ógleði
- Þreyta
- Sundl
- Höfuðverkur
- Kláði
- Verkir í baki, vöðvum eða liðum
- Særindi í hálsi
- Tannskýkingar
- Roði og verkur á stungustað

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Þunglyndi
- Stífla eða þrengsli í nefi
- Blæðing, mar, hersli, þroti og kláði á stungustað
- Sigið augnlok og slappir vöðvar öðrum megin í andliti (andlitslömum eða Bell's lömum) sem er venulega tímabundin
- Breytingar á psoriasis með roða og nýtilkomnum örlitlum, gulum eða hvítum blöðrum, stundum fylgir þessu hiti (psoriasis með graftarbólum)
- Húðflögnun

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum, sem getur valdið kláða og sársauka (skinnflagningsbólga). Svipuð einkenni þróa stundum sem náttúruleg breyting á gerð psoriasis einkenna (psoriasis ásamt roða).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stelara

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Hristið ekki Stelara hettuglösinn. Kröftugur langvarandi hristingur getur skemmt lyfið.

Ekki skal nota lyfið:

- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“.
- Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- ef vökvinn er mislitur, skýjaður eða þú getur séð framandi agnir fljótandi í honum (sjá frekari upplýsingar í kafla 6 „Lýsing á útliti Stelara og pakkningastærðir“).
- ef þú veist, eða heldur að lyfið hafi lent í miklum hitabreytingum (til dæmis að það hafi óvart frosið eða verið hitað).
- ef lyfið hefur verið hrist kröftuglega.

- ef innsiglið er rofið.

Stelara er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í hettuglasinu og sprautunni á að farga. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Stelara inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ustekinumab. Hvert hettuglas inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbat 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Stelara og pakkingastærðir

Stelara stungulyf er tær eða örlítið ópallýsandi (svipað og gljái á perlu), litlaus eða ljósgul lausn. Lausnin getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 2 ml hettuglasi. Hvert hettuglas inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml af stungulyfi, lausn.

Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
Bregnerødvej 133
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
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.
Oreškovićeva 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

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. 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

Κόπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσία
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.
filiałe 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Í upphafi meðferðar mun heilbrigðisstarfsmaður aðstoða þig við fyrstu inndælinguna. Hins vegar getur læknirinn metið það svo að þú getir sjálf/ur sprautað þig með Stelara. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Stelara. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig.

- Ekki blanda Stelara saman við önnur stungulyf.
- Ekki hrista Stelara hettuglös. Þetta er vegna þess að kröftugur hristingur getur skemmt lyfið. Ekki nota lyfið ef það hefur verið hrist kröftuglega.

1. Athugaðu fjölda hettuglasa og undirbúðu lyfjagjöf:

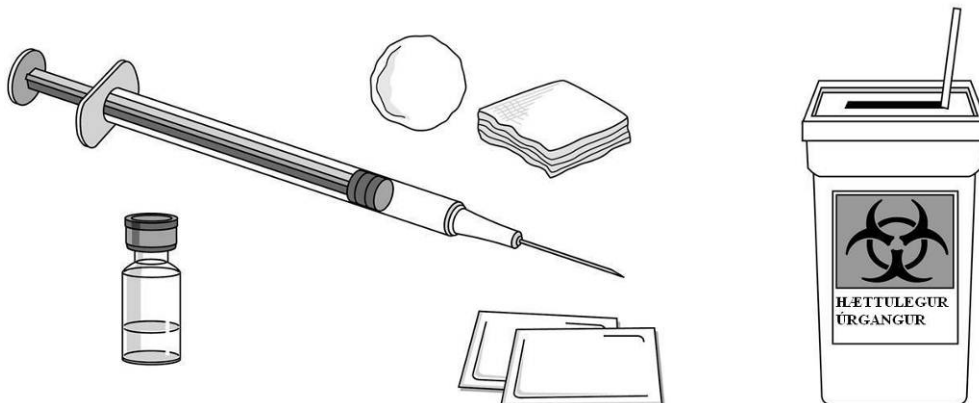
Taktu hettuglasið (hettuglösín) úr kæli. Láttu hettuglasið standa í u.þ.b. hálf klukkustund. Með því nær vökvinn þægilegu hitastigi fyrir inndælingu (stofuhita).

Skoðaðu hettuglasið (hettuglösín) til að ganga úr skugga um að:

- fjöldi hettuglasa og styrkur lyfsins sé réttur.
 - Ef skammturinn er 45 mg eða minna notar þú eitt 45 mg hettuglas af Stelara.
 - Ef skammturinn er 90 mg notar þú tvö 45 mg hettuglös af Stelara og þarft þá að gefa þér tvær inndælingar. Veldu tvo mismunandi staði fyrir inndælingarnar (til dæmis eina inndælingu í hægri læri og hina inndælinguna í vinstra læri) og gefðu inndælingarnar hvora á eftir annarri. Notaðu nýja nál og sprautu fyrir hvora inndælingu.
- um rétt lyf sé að ræða.
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- hettuglasið sé óskemmt og innsigli órofið.
- lausnin í hettuglasinu sé tær eða örlítið ópallýsandi (með perlulíkt endurskin) og litlaus eða ljósgul.
- lausnin sé ekki mislit eða skýjuð og í henni séu ekki framandi agnir.
- lausnin sé ekki frosin.

Börn sem vega minna en 60 kg þurfa skammt sem er minni en 45 mg. Gakktu úr skugga um að þú vitir rétt magn (rúmmál) sem á að taka úr hettuglasinu og hvers konar sprautu á að nota fyrir skammtinn. Ef þú veist ekki magnið eða hvers konar sprautu á að nota skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann fyrir frekari upplýsingar.

Taktu til allt sem þú þarft á að halda og leggðu á hreint yfirborð. Þetta á við um sprautu, nál, sótthreinsandi þurrkur, bómullarhnoðra eða grisju og nálarbox (sjá mynd 1).



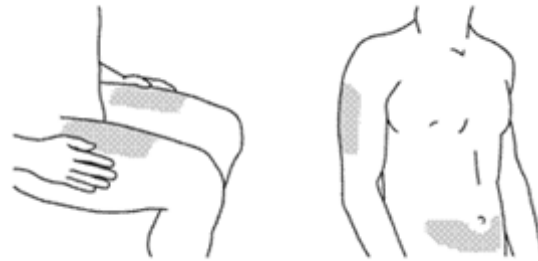
Mynd 1

2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:

Veldu stungustað (sjá mynd 2)

- Stelara er gefið með inndælingu undir húð.
- Góðir stungustaðir eru á ofanverðu læri og á kviðnum að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.

- Ef mögulegt er skal ekki nota staði þar sem einkenni eru um psoriasis.
- Ef einhver aðstoðar þig við að sprauta lyfinu má einnig velja stungustað á upphandleggjum.



*Gráu svæðin eru ráðlagðir stungustaðir.

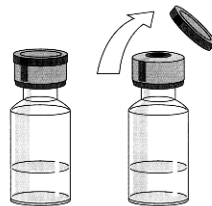
Mynd 2

Undirbúðu stungustaðinn

- Þvoðu hendur vandlega með sápu og heitu vatni.
- Strjúktu yfir húðina á þeim stað sem þú ætlar að stinga með sótthreinsandi þurrku.
- **Ekki snerta** þetta svæði aftur áður en inndælingin fer fram.

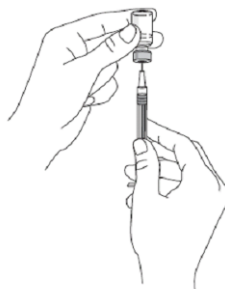
3. Undirbúðu skammtinn:

- Taktu lokið af hettuglasinu (sjá mynd 3).



Mynd 3

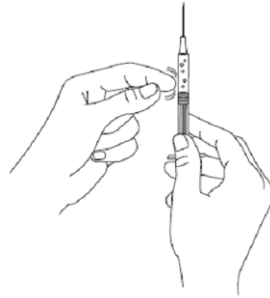
- Ekki fjarlægja tappann.
- Hreinsaðu tappann með sótthreinsandi þurrku.
- Settu hettuglasið á slétt yfirborð.
- Taktu upp sprautuna og fjarlægðu nálarhlífina
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Þrýstu nálinni í gegnum gúmmítappann.
- Snúðu hettuglasinu og sprautunni á hvolf.
- Togaðu í sprautustimpilinn til að draga það magn af vökvanum upp í sprautuna sem læknirinn hefur sagt til um.
- Mikilvægt er að nálaroddurinn sé allan tímann ofan í vökvanum. Það kemur í veg fyrir að loftbólur myndist í sprautunni (sjá mynd 4).



Mynd 4

- Fjarlægðu nálina úr hettuglasinu.

- Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp til að sjá hvort einhverjar loftbólur séu í henni.
- Séu loftbólur til staðar skaltu slá létt á hlið sprautunnar þar til loftbólurnar fara efst upp í sprautuna (sjá mynd 5).



Mynd 5

- Ýttu þá á sprautustimpilinn þar til allt loftið (en ekkert af vökvanum) hefur verið fjarlægt.
- Ekki leggja sprautuna niður eða láta nálina snerta neitt.

4. Sprautaðu skammtinum:

- Taktu varlega utan um hreinsaða húðina með þumli og vísifingri. Ekki kreista hana.
- Þrýstu nálinni inn í húðina.
- Ýttu á sprautustimpilinn með þumalfingri eins langt og hann kemst, til þess að sprauta inn öllum vökvanum. Ýttu honum hægt og jafnt á meðan þú heldur takinu á húðinni.
- Þegar stimpillinn er kominn alla leið, dragðu þá nálina út og slepptu takinu á húðinni.

5. Eftir inndælingu:

- Þrýstu sótthreinsandi þurrku að stungustaðnum í nokkrar sekúndur eftir inndælinguna.
- Smá blæðing eða vökvi getur komið á stungustaðnum. Það er eðlilegt.
- Hægt er að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í 10 sek.
- Ekki nudda húðina á stungustaðnum. Ef þarf má setja plástur á stungustaðinn.

6. Förgun:

- Notaðar sprautur og nálar skal setja í þar til gert ílát, eins og nálarbox. Aldrei má endurnota nálar og sprautur vegna heilsu þinnar og öryggis þíns og annarra. Farga skal ílátinu samkvæmt reglum á hverjum stað.
- Tómunum hettuglösnum, sótthreinsandi þurrkum og öðrum áhöldum má fleygja með heimilissorpi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

STELARA 90 mg stungulyf, lausn Ustekinumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður fyrir notanda lyfsins. Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem munt gefa barni Stelara skalt þú lesa þessar upplýsingar vandlega.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stelara og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Stelara
3. Hvernig nota á Stelara
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stelara
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stelara og við hverju það er notað

Upplýsingar um Stelara

Stelara inniheldur virka efnið ustekinumab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bera kennsl á og bindast sértækt við ákveðin prótein í líkamanum.

Stelara tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Verkun þessara lyfja felst í því að veikja hluta ónæmiskerfisins.

Við hverju er Stelara notað

Stelara er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóma:

- Skellupsoriasis hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri
- Psoriasis liðagigt hjá fullorðnum

Skellupsoriasis

Skellupsoriasis (plaque psoriasis) er sjúkdómur sem hefur áhrif á húð og neglur. Stelara dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Stelara er notað hjá fullorðnum með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellupsoriasis, sem geta ekki notað ciclosporin, methotrexat eða ljósameðferð eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Stelara er notað hjá börnum 12 ára og eldri með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellupsoriasis, sem þola ekki ljósameðferð eða aðrar altækar meðferðir eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Psoriasis liðagigt

Psoriasis liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum, yfirleitt er húðpsoriasis jafnframt til staðar. Ef þú ert með virka psoriasis liðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega þessum lyfjum er hugsanlegt að þér verði gefið Stelara til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins.

- bæta líkamlega færni.
- hægja á liðskemmdum.

2. Áður en byrjað er að nota Stelara

Ekki má nota Stelara:

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir ustekinumabi** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með virka sýkingu** sem lækurinn heldur að skipti máli.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, ráðfærðu þig þá við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Stelara.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Stelara er notað. Lækurinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir læknum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja læknum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Lækurinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Stelara. Ef lækurinn telur að þú sért í hættu á að fá berkla er hugsanlegt að hann gefi þér lyf til meðferðar við þeim.

Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum

Stelara getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Stelara. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Segðu læknum frá því áður en þú byrjar að nota Stelara:

- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð** við Stelara. Spyrðu lækinn ef þú ert ekki viss.
- **ef þú hefur einhvern tíma verið með einhverja tegund krabbameins** – það er vegna þess að ónæmisbælandi lyf eins og Stelara veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sýkingu.**
- **ef þú ert með einhver ný sár eða sár sem hafa breyst** á psoriasisvæðum eða á húð sem var eðlileg.
- **ef þú ert á annarri meðferð við psoriasis og/eða psoriasis liðbólgu** – eins og öðrum ónæmisbælandi lyfjum eða ljósamedferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Stelara hefur ekki verið rannsökuð. Samt sem áður er hugsanlegt að þetta geti aukið hættuna á sjúkdómum sem tengjast veiklun ónæmiskerfisins.
- **ef þú ert að fá eða hefur einhvern tíma fengið sprautur við ofnæmi** – ekki er þekkt hvort Stelara geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fái sýkingar.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, áður en þú notar Stelara.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Stelara fyrir börn yngri en 12 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja og bóluafna samhliða Stelara

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita:

- ef þú ert að nota, hefur nýlega notað eða gætir notað einhver önnur lyf.

- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Stelara er notað.

Meðganga og brjóstgjöf

- Æskilegt er að forðast notkun Stelara á meðgöngu. Áhrif Stelara á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Stelara stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Stelara meðferð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Stelara - ekki gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Stelara hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Stelara

Stelara er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í greiningu og meðferð psoriasis og psoriasis liðbólgu.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Talaðu við lækinn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

Hversu mikið Stelara er gefið

Lækinn ákveður hve mikið Stelara þú þarft að nota og í hve langan tíma.

Fullorðnir 18 ára og eldri

- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Stelara. Sjúklingum sem eru þyngri en 100 kílógrömm (kg) má gefa upphafsskammtinn 90 mg í stað 45 mg.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti. Skammtar sem gefnir eru eftir þetta eru venjulega þeir sömu og upphafsskammtur.

Börn og unglingar 12 ára og eldri

- Lækinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig, þar með talið magnið (rúmmálið) af Stelara sem á að sprauta til að gefa réttan skammt. Réttur skammtur fyrir þig er háður líkamsþyngd þinni þegar hver skammtur er gefinn.
- Til er 45 mg hettuglas ef þú þarft að fá minna en fullan 45 mg skammt.
- Ef þú vegur minna en 60 kg er ráðlagður skammtur 0,75 mg af Stelara á hvert kg líkamsþyngdar.
- Ef þú vegur 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Stelara.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Stelara.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti.

Hvernig Stelara er gefið

- Stelara er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun lækinn eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Stelara.
- Hins vegar getur þú í samráði við lækinn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Stelara. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Stelara.
- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Stelara inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig sjálf/-ur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú hefur notað of mikið eða þér hefur verið gefið of mikið Stelara. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Stelara

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú gleymir skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Stelara

Ekki er hættulegt að hætta notkun Stelara. Hins vegar geta einkenni psoriasis komið aftur ef notkun er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Sumir sjúklingar geta fengið alvarlegar aukaverkanir sem krefjast tafarlausrar meðferðar.

Ofnæmisviðbrögð – þau geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækinn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Einkenni eru m.a.:
 - öndunar- eða kyngingarferfðleikar
 - lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
 - bólga í andliti, vörum, munnni eða koki.
- Algeng einkenni ofnæmisviðbragða eru m.a. útbrot á húð og ofsakláði (þau geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur lækinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Stelara aftur.

Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækinn ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Sýkingar í nefi eða hálsi og venjulegt kvef er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Bólga í vef undir húðinni (netjubólga) er sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Ristill (sársaukafull útbrot með blöðrum) er sjaldgæfur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Stelara getur minnkað hæfni þína til að vinna bug á sýkingum og sumar sýkingar geta orðið alvarlegar.

Þú verður að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu á meðan þú notar Stelara. Þau eru m.a.:

- hiti, flensulík einkenni, nætursviti
- þreyta eða mæði, þrálátur hósti
- hiti, roði og sársauki í húð eða sársaukafull útbrot í húð með blöðrum
- sviði við þvaglát
- niðurgangur

Talaðu strax við lækinn ef eitthvert þessara einkenna sýkinga kemur fram. Segðu læknum frá því ef þú ert með einhvers konar sýkingu sem hverfur ekki eða kemur endurtekið aftur.

Læknirinn gæti ákveðið að þú eigir ekki að nota Stelara fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækninn alltaf vita ef þú ert með einhverja opna skurði eða sár því þau geta sýkst.

Húðflögnun – aukinn roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum geta verið einkenni um psoriasis ásamt roða eða skinnflagningsbólgu sem eru alvarlegir húðkvillar. Segðu lækninum þegar í stað frá því ef vart verður við þessi einkenni.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Niðurgangur
- Ógleði
- Þreyta
- Sundl
- Höfuðverkur
- Kláði
- Verkir í baki, vöðvum eða liðum
- Særindi í hálsi
- Tannskýkingar
- Roði og verkur á stungustað

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Þunglyndi
- Stífla eða þrengsli í nefi
- Blæðing, mar, hersli, þroti og kláði á stungustað
- Sigið augnlok og slappir vöðvar öðrum megin í andliti (andlitslömum eða Bell's lömum) sem er venulega tímabundin
- Breytingar á psoriasis með roða og nýtilkomnum örlitlum, gulum eða hvítum blöðrum, stundum fylgir þessu hiti (psoriasis með graftarbólum)
- Húðflögnun

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum, sem getur valdið kláða og sársauka (skinnflagningsbólga). Svipuð einkenni þróast stundum sem náttúruleg breyting á gerð psoriasis einkenna (psoriasis ásamt roða).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stelara

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Hristið ekki Stelara hettuglösín. Kröftugur langvarandi hristingur getur skemmt lyfið.

Ekki skal nota lyfið:

- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“.
- Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- ef vökvinn er mislitur, skýjaður eða þú getur séð framandi agnir fljótandi í honum (sjá frekari upplýsingar í kafla 6 „Lýsing á útliti Stelara og pakkningastærðir“).

- ef þú veist, eða heldur að lyfið hafi lent í miklum hitabreytingum (til dæmis að það hafi óvart frosið eða verið hitað).
- ef lyfið hefur verið hrist kröftuglega.
- ef innsiglið er rofið.

Stelara er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í hettuglasinu og sprautunni á að farga. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Stelara inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ustekinumab. Hvert hettuglas inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín mónóhydróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Stelara og pakkningastærðir

Stelara stungulyf er tær eða örlítið ópallýsandi (svipað og gljái á perlu), litlaus eða ljósgul lausn. Lausnin getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 2 ml hettuglasi. Hvert hettuglas inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml af stungulyfi, lausn.

Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
Bregnerødvej 133
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
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

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. 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

Italia

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

Κόπρος

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

Latvija

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Í upphafi meðferðar mun heilbrigðisstarfsmaður aðstoða þig við fyrstu inndælinguna. Hins vegar getur læknirinn metið það svo að þú getir sjálf/ur sprautað þig með Stelara. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Stelara. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig.

- Ekki blanda Stelara saman við önnur stungulyf.
- Ekki hrista Stelara hettuglös. Þetta er vegna þess að kröftugur hristingur getur skemmt lyfið. Ekki nota lyfið ef það hefur verið hrist kröftuglega.

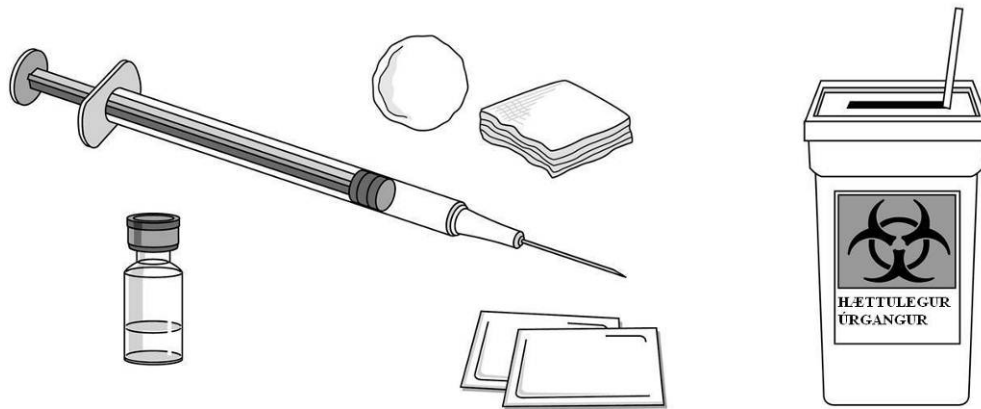
1. Athugaðu fjölda hettuglasa og undirbúðu lyfjagjöf:

Taktu hettuglasið (hettuglös) úr kæli. Láttu hettuglasið standa í u.þ.b. hálf klukkustund. Með því nær vökvinn þægilegu hitastigi fyrir inndælingu (stofuhita).

Skoðaðu hettuglasið (hettuglös) til að ganga úr skugga um að:

- fjöldi hettuglasa og styrkur lyfsins sé réttur.
 - Ef skammturinn er 90 mg notar þú eitt 90 mg hettuglas af Stelara.
- um rétt lyf sé að ræða.
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- hettuglasið sé óskemmt og innsigli órofið.
- lausnin í hettuglasinu sé tær eða örllítið ópallýsandi (með perlulíkt endurskin) og litlaus eða ljósgul.
- lausnin sé ekki mislit eða skýjuð og í henni séu ekki framandi agnir.
- lausnin sé ekki frosin.

Taktu til allt sem þú þarft á að halda og leggðu á hreint yfirborð. Þetta á við um sprautu, nál, sótthreinsandi þurrkur, bómullarhnoðra eða grisju og nálarbox (sjá mynd 1).

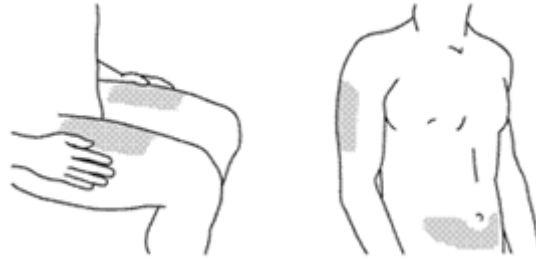


Mynd 1

2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:

Veldu stungustað (sjá mynd 2)

- Stelara er gefið með inndælingu undir húð.
- Góðir stungustaðir eru á ofanverðu læri og á kviðnum að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Ef mögulegt er skal ekki nota staði þar sem einkenni eru um psoriasis.
- Ef einhver aðstoðar þig við að sprauta lyfinu má einnig velja stungustað á upphandleggjum.



*Gráu svæðin eru ráðlagðir stungustaðir.

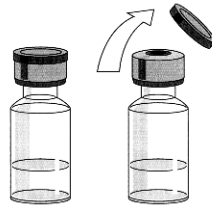
Mynd 2

Undirbúðu stungustaðinn

- Þvoðu hendur vandlega með sápu og heitu vatni.
- Strjúktu yfir húðina á þeim stað sem þú ætlar að stinga með sóttþreinsandi þurrku.
- **Ekki snerta** þetta svæði aftur áður en inndælingin fer fram.

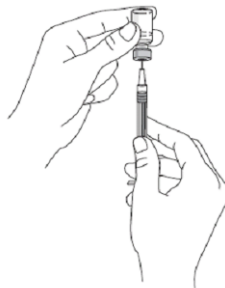
3. Undirbúðu skammtinn:

- Taktu lokið af hettuglasinu (sjá mynd 3).



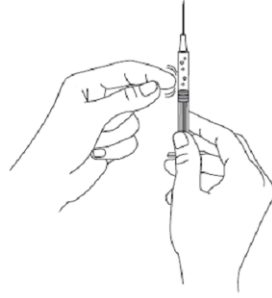
Mynd 3

- Ekki fjarlægja tappann.
- Hreinsaðu tappann með sóttþreinsandi þurrku.
- Settu hettuglasið á slétt yfirborð.
- Taktu upp sprautuna og fjarlægðu nálarhlífina
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Þrýstu nálinni í gegnum gúmmítappann.
- Snúðu hettuglasinu og sprautunni á hvolf.
- Togaðu í sprautustimpilinn til að draga það magn af vökvanum upp í sprautuna sem lækirinn hefur sagt til um.
- Mikilvægt er að nálaroddurinn sé allan tímann ofan í vökvanum. Það kemur í veg fyrir að loftbólur myndist í sprautunni (sjá mynd 4).



Mynd 4

- Fjarlægðu nálina úr hettuglasinu.
- Haltu sprautunni þannig að nálina snúi upp til að sjá hvort einhverjar loftbólur séu í henni.
- Séu loftbólur til staðar skaltu slá létt á hlið sprautunnar þar til loftbólurnar fara efst upp í sprautuna (sjá mynd 5).



Mynd 5

- Ýttu þá á sprautustimpilinn þar til allt loftið (en ekkert af vökvanum) hefur verið fjarlægt.
- Ekki leggja sprautuna niður eða láta nálina snerta neitt.

4. Sprautaðu skammtinum:

- Taktu varlega utan um hreinsaða húðina með þumli og vísifingri. Ekki kreista hana.
- Þrýstu nálinni inn í húðina.
- Ýttu á sprautustimpilinn með þumalfingri eins langt og hann kemst, til þess að sprauta inn öllum vökvanum. Ýttu honum hægt og jafnt á meðan þú heldur takinu á húðinni.
- Þegar stimpillinn er kominn alla leið, dragðu þá nálina út og slepptu takinu á húðinni.

5. Eftir inndælingu:

- Þrýstu sótthreinsandi þurrku að stungustaðnum í nokkrar sekúndur eftir inndælinguna.
- Smá blæðing eða vökvi getur komið á stungustaðnum. Það er eðlilegt.
- Hægt er að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í 10 sek.
- Ekki nudda húðina á stungustaðnum. Ef þarf má setja plástur á stungustaðinn.

6. Förgun:

- Notaðar sprautur og nálar skal setja í þar til gert ílát, eins og nálarbox. Aldrei má endurnota nálar og sprautur vegna heilsu þinnar og öryggis þíns og annarra. Farga skal ílátinu samkvæmt reglum á hverjum stað.
- Tómum hettuglösum, sótthreinsandi þurrkum og öðrum áhöldum má fleygja með heimilissorpi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

STELARA 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Ustekinumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður fyrir notanda lyfsins. Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem munt gefa barni Stelara skalt þú lesa þessar upplýsingar vandlega.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stelara og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Stelara
3. Hvernig nota á Stelara
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stelara
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stelara og við hverju það er notað

Upplýsingar um Stelara

Stelara inniheldur virka efnið ustekinumab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bera kennsl á og bindast sértækt við ákveðin prótein í líkamanum.

Stelara tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Verkun þessara lyfja felst í því að veikja hluta ónæmiskerfisins.

Við hverju er Stelara notað

Stelara er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóma:

- Skellupsoriasis hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri
- Psoriasis liðagigt hjá fullorðnum

Skellupsoriasis

Skellupsoriasis (plaque psoriasis) er sjúkdómur sem hefur áhrif á húð og neglur. Stelara dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Stelara er notað hjá fullorðnum með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellupsoriasis, sem geta ekki notað ciclosporin, methotrexat eða ljósameðferð eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Stelara er notað hjá börnum 12 ára og eldri með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellupsoriasis, sem þola ekki ljósameðferð eða aðrar altækar meðferðir eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Psoriasis liðagigt

Psoriasis liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum, yfirleitt er húðpsoriasis jafnframt til staðar. Ef þú ert með virka psoriasis liðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega þessum lyfjum er hugsanlegt að þér verði gefið Stelara til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins.

- bæta líkamlega færni.
- hægja á liðskemmdum.

2. Áður en byrjað er að nota Stelara

Ekki má nota Stelara:

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir ustekinumabi** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með virka sýkingu** sem lækningin heldur að skipti máli.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, ráðfærðu þig þá við lækninginn eða lyfjafræðing áður en þú notar Stelara.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækningnum eða lyfjafræðingi áður en Stelara er notað. Lækninginn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir lækningnum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja lækningnum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Lækninginn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Stelara. Ef lækninginn telur að þú sért í hættu á að fá berkla er hugsanlegt að hann gefi þér lyf til meðferðar við þeim.

Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum

Stelara getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Stelara. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Segðu lækningnum frá því áður en þú byrjar að nota Stelara:

- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð** við Stelara. Spyrðu lækninginn ef þú ert ekki viss.
- **ef þú hefur einhvern tíma verið með einhverja tegund krabbameins** – það er vegna þess að ónæmisbælandi lyf eins og Stelara veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sýkingu.**
- **ef þú ert með einhver ný sár eða sár sem hafa breyst** á psoriasisvæðum eða á húð sem var eðlileg.
- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð við latexi eða Stelara stungulyfi** – umbúðir lyfsins innihalda latex gúmmí, sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá fólki sem er viðkvæmt fyrir latexi. Sjá „Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum“ í kafla 4 um einkenni ofnæmisviðbragða.
- **ef þú ert á annarri meðferð við psoriasis og/eða psoriasis liðbólgu** – eins og öðrum ónæmisbælandi lyfjum eða ljósameðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Stelara hefur ekki verið rannsökuð. Samt sem áður er hugsanlegt að þetta geti aukið hættuna á sjúkdómum sem tengjast veiklun ónæmiskerfisins.
- **ef þú ert að fá eða hefur einhvern tíma fengið sprautur við ofnæmi** – ekki er þekkt hvort Stelara geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fái sýkingar.

Ráðfærðu þig við lækninginn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, áður en þú notar Stelara.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Stelara fyrir börn yngri en 12 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja og bóluafna samhliða Stelara

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita:

- ef þú ert að nota, hefur nýlega notað eða gætir notað einhver önnur lyf.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluafni (lifandi bóluafni) má ekki gefa á meðan Stelara er notað.

Meðganga og brjóstgjöf

- Æskilegt er að forðast notkun Stelara á meðgöngu. Áhrif Stelara á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Stelara stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Stelara meðferð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Stelara - ekki gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Stelara hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Stelara

Stelara er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í greiningu og meðferð psoriasis og psoriasis liðbólgu.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Talaðu við lækinn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

Hversu mikið Stelara er gefið

Lækinn ákveður hve mikið Stelara þú þarft að nota og í hve langan tíma.

Fullorðnir 18 ára og eldri

- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Stelara. Sjúklingum sem eru þyngri en 100 kílógrömm (kg) má gefa upphafsskammtinn 90 mg í stað 45 mg.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti. Skammtar sem gefnir eru eftir þetta eru venjulega þeir sömu og upphafsskammtur.

Börn og unglíngar 12 ára og eldri

- Lækinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig, þar með talið magnið (rúmmálið) af Stelara sem á að sprauta til að gefa réttan skammt. Réttur skammtur fyrir þig er háður líkamsþyngd þinni þegar hver skammtur er gefinn.
- Til er 45 mg hettuglas fyrir börn sem þurfa að fá minna en fullan 45 mg skammt.
- Ef þú vegur minna en 60 kg er ráðlagður skammtur 0,75 mg af Stelara á hvert kg líkamsþyngdar.
- Ef þú vegur 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Stelara.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Stelara.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti.

Hvernig Stelara er gefið

- Stelara er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun lækinn eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Stelara.
- Hins vegar getur þú í samráði við lækinn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Stelara. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Stelara.

- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Stelara inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig sjálf/-ur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú hefur notað of mikið eða þér hefur verið gefið of mikið Stelara. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Stelara

Hafðu samband við læknum eða lyfjafræðing ef þú gleymir skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Stelara

Ekki er hættulegt að hætta notkun Stelara. Hins vegar geta einkenni psoriasis komið aftur ef notkun er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Sumir sjúklingar geta fengið alvarlegar aukaverkanir sem krefjast tafarlausrar meðferðar.

Ofnæmisviðbrögð – þau geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við læknum eða fáðu bráða lækni meðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Einkenni eru m.a.:
 - öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
 - lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
 - bólga í andliti, vörum, munni eða koki.
- Algeng einkenni ofnæmisviðbragða eru m.a. útbrot á húð og ofsakláði (þau geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknum ákveðið að þú eigir ekki að nota Stelara aftur.

Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við læknum ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Sýkingar í nefi eða hálsi og venjulegt kvef er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Bólga í vef undir húðinni (netjubólga) er sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Ristill (sársaukafull útbrot með blöðrum) er sjaldgæfur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Stelara getur minnkað hæfni þína til að vinna bug á sýkingum og sumar sýkingar geta orðið alvarlegar.

Þú verður að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu á meðan þú notar Stelara. Þau eru m.a.:

- hiti, flensulík einkenni, nætursviti
- þreyta eða mæði, þrálátur hósti
- hiti, roði og sársauki í húð eða sársaukafull útbrot í húð með blöðrum
- sviði við þvaglát
- niðurgangur

Talaðu strax við lækinn ef eitthvert þessara einkenna sýkinga kemur fram. Segðu læknum frá því ef þú ert með einhvers konar sýkingu sem hverfur ekki eða kemur endurtekið aftur. Læknirinn gæti ákveðið að þú eigir ekki að nota Stelara fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækinn alltaf vita ef þú ert með einhverja opna skurði eða sár því þau geta sýkst.

Húðflögnun – aukinn roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum geta verið einkenni um psoriasis ásamt roða eða skinnflagningsbólgu sem eru alvarlegir húðkvillar. Segðu læknum þegar í stað frá því ef vart verður við þessi einkenni.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Niðurgangur
- Ógleði
- Þreyta
- Sundl
- Höfuðverkur
- Kláði
- Verkir í baki, vöðvum eða liðum
- Særindi í hálsi
- Tannskýkingar
- Roði og verkur á stungustað

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Þunglyndi
- Stífla eða þrengsli í nefi
- Blæðing, mar, hersli, þroti og kláði á stungustað
- Sigið augnlok og slappir vöðvar öðrum megin í andliti (andlitslömum eða Bell's lömun) sem er venulega tímabundin
- Breytingar á psoriasis með roða og nýtilkomnum örlitlum, gulum eða hvítum blöðrum, stundum fylgir þessu hiti (psoriasis með graftarbólum)
- Húðflögnun

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum, sem getur valdið kláða og sársauka (skinnflagningsbólga). Svipuð einkenni þróast stundum sem náttúruleg breyting á gerð psoriasis einkenna (psoriasis ásamt roða).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stelara

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Hristið ekki Stelara áfylltar sprautur. Kröftugur langvarandi hristingur getur skemmt lyfið.

Ekki skal nota lyfið:

- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

- ef vökvinn er mislitur, skýjaður eða þú getur séð framandi agnir fljótandi í honum (sjá frekari upplýsingar í kafla 6 „Lýsing á útliti Stelara og pakkningastærðir“).
- ef þú veist, eða heldur að lyfið hafi lent í miklum hitabreytingum (til dæmis að það hafi óvart frosið eða verið hitað).
- ef lyfið hefur verið hrist kröftuglega.

Stelara er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í sprautunni á að farga. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Stelara inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ustekinumab. Hver áfyllt sprauta inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Stelara og pakkningastærðir

Stelara stungulyf er tær eða örlítið ópallýsandi (svipað og gljái á perlu), litlaus eða ljósgul lausn. Lausnin getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 1 ml áfylltri sprautu úr gleri. Hver áfyllt sprauta inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml af stungulyfi, lausn.

Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
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
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.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Magyarország

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

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. 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

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 Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiāle 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
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

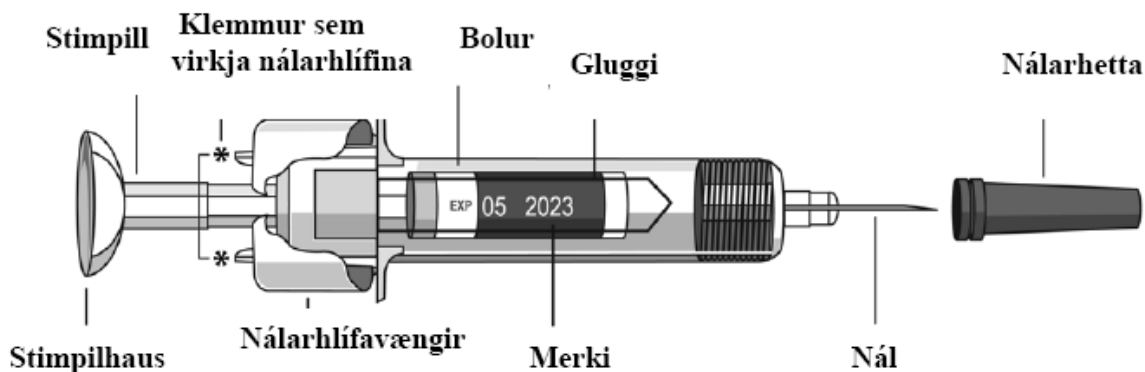
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Í upphafi meðferðar mun heilbrigðisstarfsmaður aðstoða þig við fyrstu inndælinguna. Hins vegar getur læknirinn metið það svo að þú getir sjálf/ur sprautað þig með Stelara. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Stelara. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig.

- Ekki blanda Stelara saman við önnur stungulyf.
- Ekki hrista Stelara áfylltar sprautur. Þetta er vegna þess að kröftugur hristingur getur skemmt lyfið. Ekki nota lyfið ef það hefur verið hrist kröftuglega.

Mynd 1 sýnir hvernig áfyllt sprauta lítur út.



Mynd 1

1. Athugaðu fjölda áfylltra sprautna og undirbúðu lyfjagjöf:

Undirbúningur áfylltrar sprautu fyrir notkun

- Taktu áfylltu sprautuna (sprauturnar) úr kæli. Láttu áfylltu sprautuna standa utan öskjunnar í u.þ.b. hálf klukkustund. Með því nær vökvinn þægilegu hitastigi fyrir inndælingu (stofuhita). Ekki fjarlægja nálarhettuna af sprautunni á meðan vökvinn er að ná stofuhita.
- Haltu um bol áfylltu sprautunnar og láttu nálina með nálarhettunni vísa upp.
- Ekki halda um stimpilhausinn, stimpilinn, nálarhlífavængina eða nálarhettuna.
- Aldrei má toga í stimpilinn.
- Ekki fjarlægja nálarhettuna af áfylltu sprautunni fyrr en ráðlagt er að gera það.
- Ekki snerta klemmurnar sem virkja nálarhlífina (merkt með stjörnum * á mynd 1) til að koma í veg fyrir að nálarhlífin fari of fljótt yfir nálina.

Skoðaðu áfylltu sprautuna (sprauturnar) til að ganga úr skugga um að:

- fjöldi og styrkleiki áfylltra sprautna sé réttur.
 - Ef skammturinn er 45 mg notar þú eina 45 mg áfyllta sprautu af Stelara.
 - Ef skammturinn er 90 mg notar þú tvær 45 mg áfylltar sprautur af Stelara og þarft þá að gefa þér tvær inndælingar. Veldu tvo mismunandi staði fyrir inndælingarnar (t.d. aðra inndælinguna í hægra læri og hina inndælinguna í vinstra lærið) og gefðu inndælingarnar hvora á eftir annarri.
- um rétt lyf sé að ræða.
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- áfyllta sprautan sé óskemmd.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé tær eða örlítið ópallýsandi (með perlulíkt endurskin) og litlaus eða ljósgul.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé ekki mislit eða skýjuð og í henni séu ekki framandi agnir.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé ekki frosin.

Taktu til allt sem þú þarft á að halda og leggðu á hreint yfirborð. Þetta á við um sóthreinsandi þurrkur, bómullarhnoðra eða grisju og nálarbox.

2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:

Veldu stungustað (sjá mynd 2)

- Stelara er gefið með inndælingu undir húð.
- Góðir stungustaðir eru á ofanverðu læri og á kviðnum að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Ef mögulegt er skal ekki nota staði þar sem einkenni eru um psoriasis.
- Ef einhver aðstoðar þig við að sprauta lyfinu má einnig velja stungustað á upphandleggjum.



*Gráu svæðin eru ráðlagðir stungustaðir.

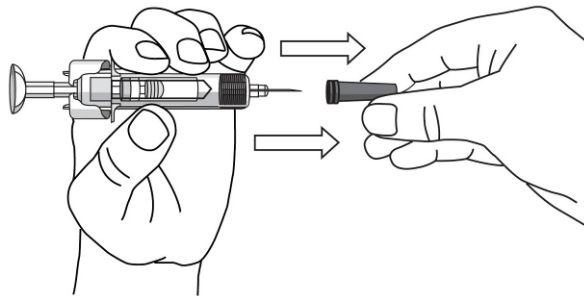
Mynd 2

Undirbúðu stungustaðinn

- Þvoðu hendur vandlega með sápu og heitu vatni.
- Strjúktu yfir húðina á þeim stað sem þú ætlar að stinga með sótthreinsandi þurrku.
- **Ekki snerta** þetta svæði aftur áður en inndælingin fer fram.

3. Fjarlægðu nálarhettuna (sjá mynd 3):

- Nálarhettuna á **ekki** að fjarlægja fyrr en þú ert tilbúin/-inn að gefa skammtinn.
- Taktu áfylltu sprautuna upp, haltu um bol sprautunnar með annarri hendi.
- Togaðu nálarhettuna beint af og hentu henni. Ekki snerta stimpilinn á meðan þú gerir þetta.

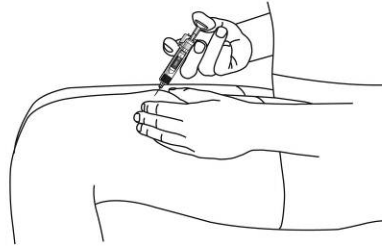


Mynd 3

- Þú gætir séð loftbólur í áfylltu sprautunni eða dropa á nálaroddinum. Þetta er hvoru tveggja eðlilegt og óþarfi að fjarlægja.
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án nálarhettunnar. Ef slík aðstaða kemur upp skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.
- Sprautaðu skammtinum inn strax eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð.

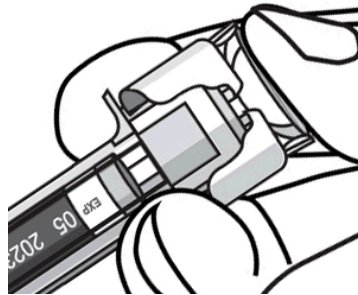
4. Sprautaðu skammtinum:

- Haltu áfylltu sprautunni með annarri hendi á milli löngutangar og vísifingurs og staðsettu þumalfingur ofan á stimpilhausnum og notaðu hina höndina til að klípa varlega um hreinsaða húðina með þumli og vísifingri. Ekki kreista hana.
- Aldrei má toga í stimpilinn.
- Í einni skjótri hreyfingu skaltu stinga nálinni í gegnum húðina eins djúpt og hún kemst (sjá mynd 4).



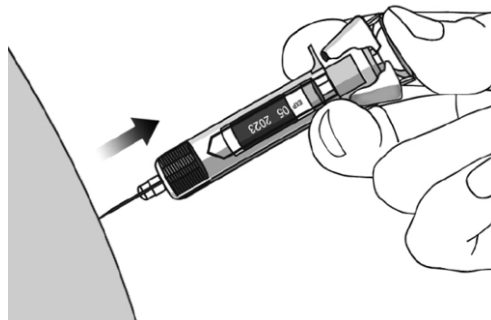
Mynd 4

- Sprautaðu öllu lyfinu inn með því að þrýsta á stimpilinn þar til hann er allur á milli nálarhlífa-vængjanna (sjá mynd 5).



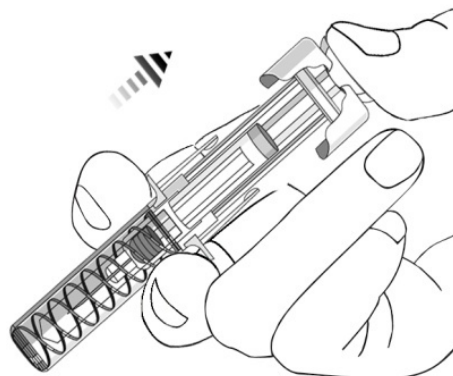
Mynd 5

- Þegar stimplinum er ýtt eins langt og hann kemst á að halda honum áfram niðri með því að þrýsta á stimpilhausinn. Dragið nálina út og sleppið húðinni (sjá mynd 6).



Mynd 6

- Lyftu þumalfingrinum hægt af stimpilhausnum svo að tóma sprautan dragist upp aftur eða þar til nálina hefur verið hulin með nálarhlífinni, eins og sýnt er á mynd 7:



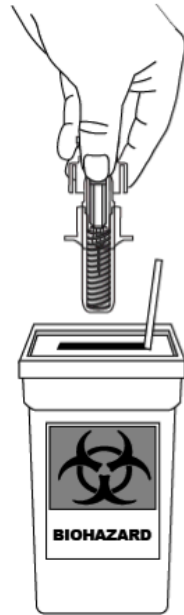
Mynd 7

5. Eftir inndælingu:

- Þrýstu sótthreinsandi þurrku að stungustaðnum í nokkrar sekúndur eftir inndælinguna.
- Smá blæðing eða vökvi getur komið á stungustaðnum. Það er eðlilegt.
- Hægt er að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í 10 sek.
- Ekki nudda húðina á stungustaðnum. Ef þarf má setja plástur á stungustaðinn.

6. Förgun:

- Notaðar sprautur skal setja í þar til gert ílát, eins og nálarbox (sjá mynd 8). Aldrei má endurnota sprautu vegna heilsu þinnar og öryggis þíns og annarra. Farga skal ílátinu samkvæmt reglum á hverjum stað.
- Sótthreinsandi þurrkum og öðrum áhöldum má fleygja með heimilissorpi.



Mynd 8

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

STELARA 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Ustekinumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður fyrir notanda lyfsins. Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem munt gefa barni Stelara skalt þú lesa þessar upplýsingar vandlega.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stelara og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Stelara
3. Hvernig nota á Stelara
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stelara
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stelara og við hverju það er notað

Upplýsingar um Stelara

Stelara inniheldur virka efnið ustekinumab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bera kennsl á og bindast sértækt við ákveðin prótein í líkamanum.

Stelara tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Verkun þessara lyfja felst í því að veikja hluta ónæmiskerfisins.

Við hverju er Stelara notað

Stelara er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóma:

- Skellupsoriasis hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri
- Psoriasis liðagigt hjá fullorðnum

Skellupsoriasis

Skellupsoriasis (plaque psoriasis) er sjúkdómur sem hefur áhrif á húð og neglur. Stelara dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Stelara er notað hjá fullorðnum með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellupsoriasis, sem geta ekki notað ciclosporin, methotrexat eða ljósameðferð eða ef þessar meðferðir verka ekki.

Stelara er notað hjá börnum 12 ára og eldri með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellupsoriasis, sem þola ekki ljósameðferð eða aðrar altækar meðferðir eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Psoriasis liðagigt

Psoriasis liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum, yfirleitt er húðpsoriasis jafnframt til staðar. Ef þú ert með virka psoriasis liðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega þessum lyfjum er hugsanlegt að þér verði gefið Stelara til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins.

- bæta líkamlega færni.
- hægja á liðskemmdum.

2. Áður en byrjað er að nota Stelara

Ekki má nota Stelara:

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir ustekinumabi** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með virka sýkingu** sem lækurinn heldur að skipti máli.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, ráðfærðu þig þá við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Stelara.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Stelara er notað. Lækurinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir læknum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja læknum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Lækurinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Stelara. Ef lækurinn telur að þú sért í hættu á að fá berkla er hugsanlegt að hann gefi þér lyf til meðferðar við þeim.

Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum

Stelara getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Stelara. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Segðu læknum frá því áður en þú byrjar að nota Stelara:

- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð** við Stelara. Spyrðu lækinn ef þú ert ekki viss.
- **ef þú hefur einhvern tíma verið með einhverja tegund krabbameins** – það er vegna þess að ónæmisbælandi lyf eins og Stelara veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sýkingu.**
- **ef þú ert með einhver ný sár eða sár sem hafa breyst** á psoriasisvæðum eða á húð sem var eðlileg.
- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð við latexi eða Stelara stungulyfi** – umbúðir lyfsins innihalda latex gúmmí, sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá fólki sem er viðkvæmt fyrir latexi. Sjá „Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum“ í kafla 4 um einkenni ofnæmisviðbragða.
- **ef þú ert á annarri meðferð við psoriasis og/eða psoriasis liðbólgu** – eins og öðrum ónæmisbælandi lyfjum eða ljósameðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Stelara hefur ekki verið rannsökuð. Samt sem áður er hugsanlegt að þetta geti aukið hættuna á sjúkdómum sem tengjast veiklun ónæmiskerfisins.
- **ef þú ert að fá eða hefur einhvern tíma fengið sprautur við ofnæmi** – ekki er þekkt hvort Stelara geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fái sýkingar.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, áður en þú notar Stelara.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Stelara fyrir börn yngri en 12 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja og bóluafna samhliða Stelara

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita:

- ef þú ert að nota, hefur nýlega notað eða gætir notað einhver önnur lyf.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluafni (lifandi bóluafni) má ekki gefa á meðan Stelara er notað.

Meðganga og brjóstgjöf

- Æskilegt er að forðast notkun Stelara á meðgöngu. Áhrif Stelara á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Stelara stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Stelara meðferð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Stelara - ekki gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Stelara hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Stelara

Stelara er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í greiningu og meðferð psoriasis og psoriasis liðbólgu.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Talaðu við lækinn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

Hversu mikið Stelara er gefið

Lækinn ákveður hve mikið Stelara þú þarft að nota og í hve langan tíma.

Fullorðnir 18 ára og eldri

- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Stelara. Sjúklingum sem eru þyngri en 100 kílógrömm (kg) má gefa upphafsskammtinn 90 mg í stað 45 mg.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti. Skammtar sem gefnir eru eftir þetta eru venjulega þeir sömu og upphafsskammtur.

Börn og unglingar 12 ára og eldri

- Lækinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig, þar með talið magnið (rúmmálið) af Stelara sem á að sprauta til að gefa réttan skammt. Réttur skammtur fyrir þig er háður líkamsþyngd þinni þegar hver skammtur er gefinn.
- Til er 45 mg hettuglas fyrir börn sem þurfa að fá minna en fullan 45 mg skammt.
- Ef þú vegur minna en 60 kg er ráðlagður skammtur 0,75 mg af Stelara á hvert kg líkamsþyngdar.
- Ef þú vegur 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Stelara.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Stelara.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti.

Hvernig Stelara er gefið

- Stelara er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun lækinn eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Stelara.
- Hins vegar getur þú í samráði við lækinn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Stelara. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Stelara.

- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Stelara inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig sjálf/-ur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú hefur notað of mikið eða þér hefur verið gefið of mikið Stelara. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Stelara

Hafðu samband við læknum eða lyfjafræðing ef þú gleymir skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Stelara

Ekki er hættulegt að hætta notkun Stelara. Hins vegar geta einkenni psoriasis komið aftur ef notkun er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Sumir sjúklingar geta fengið alvarlegar aukaverkanir sem krefjast tafarlausrar meðferðar.

Ofnæmisviðbrögð – þau geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við læknum eða fáðu bráða lækni meðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Einkenni eru m.a.:
 - öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
 - lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
 - bólga í andliti, vörum, munni eða koki.
- Algeng einkenni ofnæmisviðbragða eru m.a. útbrot á húð og ofsakláði (þau geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknum ákveðið að þú eigir ekki að nota Stelara aftur.

Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við læknum ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Sýkingar í nefi eða hálsi og venjulegt kvef er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Bólga í vef undir húðinni (netjubólga) er sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Ristill (sársaukafull útbrot með blöðrum) er sjaldgæfur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Stelara getur minnkað hæfni þína til að vinna bug á sýkingum og sumar sýkingar geta orðið alvarlegar.

Þú verður að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu á meðan þú notar Stelara. Þau eru m.a.:

- hiti, flensulík einkenni, nætursviti
- þreyta eða mæði, þrálátur hósti
- hiti, roði og sársauki í húð eða sársaukafull útbrot í húð með blöðrum
- sviði við þvaglát
- niðurgangur

Talaðu strax við lækinn ef eitthvert þessara einkenna sýkinga kemur fram. Segðu læknum frá því ef þú ert með einhvers konar sýkingu sem hverfur ekki eða kemur endurtekið aftur. Læknirinn gæti ákveðið að þú eigir ekki að nota Stelara fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækinn alltaf vita ef þú ert með einhverja opna skurði eða sár því þau geta sýkst.

Húðflögnun – aukinn roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum geta verið einkenni um psoriasis ásamt roða eða skinnflagningsbólgu sem eru alvarlegir húðkvillar. Segðu læknum þegar í stað frá því ef vart verður við þessi einkenni.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Niðurgangur
- Ógleði
- Þreyta
- Sundl
- Höfuðverkur
- Kláði
- Verkir í baki, vöðvum eða liðum
- Særindi í hálsi
- Tannskýkingar
- Roði og verkur á stungustað

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Þunglyndi
- Stífla eða þrengsli í nefi
- Blæðing, mar, hersli, þroti og kláði á stungustað
- Sigið augnlok og slappir vöðvar öðrum megin í andliti (andlitslömum eða Bell's lömum) sem er venulega tímabundin
- Breytingar á psoriasis með roða og nýtilkomnum örlitlum, gulum eða hvítum blöðrum, stundum fylgir þessu hiti (psoriasis með graftarbólum)
- Húðflögnun

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum, sem getur valdið kláða og sársauka (skinnflagningsbólga). Svipuð einkenni þróast stundum sem náttúruleg breyting á gerð psoriasis einkenna (psoriasis ásamt roða).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stelara

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Hristið ekki Stelara áfylltar sprautur. Kröftugur langvarandi hristingur getur skemmt lyfið.

Ekki skal nota lyfið:

- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

- ef vökvinn er mislitur, skýjaður eða þú getur séð framandi agnir fljótandi í honum (sjá frekari upplýsingar í kafla 6 „Lýsing á útliti Stelara og pakkningastærðir“).
- ef þú veist, eða heldur að lyfið hafi lent í miklum hitabreytingum (til dæmis að það hafi óvart frosið eða verið hitað).
- ef lyfið hefur verið hrist kröftuglega.

Stelara er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í sprautunni á að farga. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Stelara inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ustekinumab. Hver áfyllt sprauta inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Stelara og pakkningastærðir

Stelara stungulyf er tær eða örlítið ópallýsandi (svipað og gljái á perlu), litlaus eða ljósgul lausn.

Lausnin getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 1 ml áfylltri sprautu úr gleri. Hver áfyllt sprauta inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml af stungulyfi, lausn.

Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgía

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
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
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.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Magyarország

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

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. 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

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 Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiāle 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
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

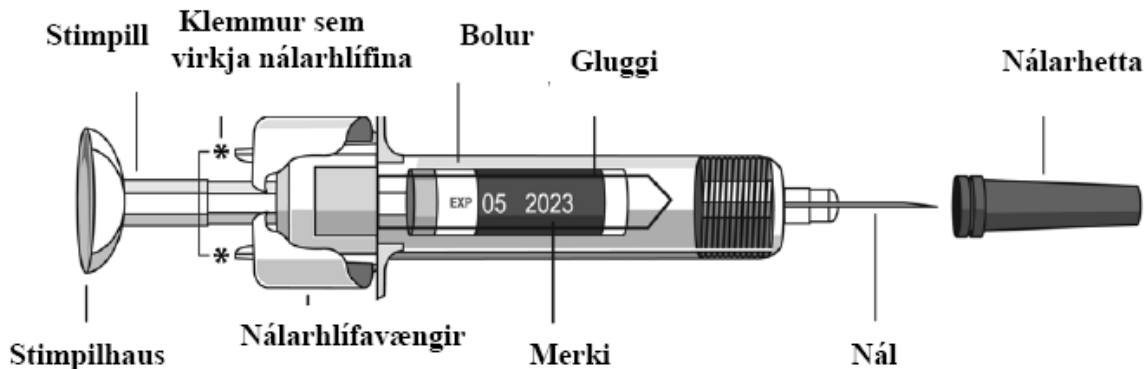
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Í upphafi meðferðar mun heilbrigðisstarfsmaður aðstoða þig við fyrstu inndælinguna. Hins vegar getur læknirinn metið það svo að þú getir sjálf/ur sprautað þig með Stelara. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Stelara. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig.

- Ekki blanda Stelara saman við önnur stungulyf.
- Ekki hrista Stelara áfylltar sprautur. Þetta er vegna þess að kröftugur hristingur getur skemmt lyfið. Ekki nota lyfið ef það hefur verið hrist kröftuglega.

Mynd 1 sýnir hvernig áfyllt sprauta lítur út.



Mynd 1

1. Athugaðu fjölda áfylltra sprautna og undirbúðu lyfjagjöf:

Undirbúningur áfylltrar sprautu fyrir notkun

- Taktu áfylltu sprautuna (sprauturnar) úr kæli. Láttu áfylltu sprautuna standa utan öskjunnar í u.þ.b. hálf klukkustund. Með því nær vökvinn þægilegu hitastigi fyrir inndælingu (stofuhita). Ekki fjarlægja nálarhettuna af sprautunni á meðan vökvinn er að ná stofuhita.
- Haltu um bol áfylltu sprautunnar og láttu nálina með nálarhettunni vísa upp.
- Ekki halda um stimpilhausinn, stimpilinn, nálarhlífavængina eða nálarhettuna.
- Aldrei má toga í stimpilinn.
- Ekki fjarlægja nálarhettuna af áfylltu sprautunni fyrr en ráðlagt er að gera það.
- Ekki snerta klemmurnar sem virkja nálarhlífina (merkt með stjörnum * á mynd 1) til að koma í veg fyrir að nálarhlífin fari of fljótt yfir nálina.

Skoðaðu áfylltu sprautuna (sprauturnar) til að ganga úr skugga um að:

- fjöldi og styrkleiki áfylltra sprautna sé réttur.
 - Ef skammturinn er 90 mg notar þú eina 90 mg áfyllta sprautu af Stelara.
- um rétt lyf sé að ræða.
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- áfyllta sprautan sé óskemmd.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé tær eða örlítið ópallýsandi (með perlulíkt endurskin) og litlaus eða ljósgul.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé ekki mislit eða skýjuð og í henni séu ekki framandi agnir.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé ekki frosin.

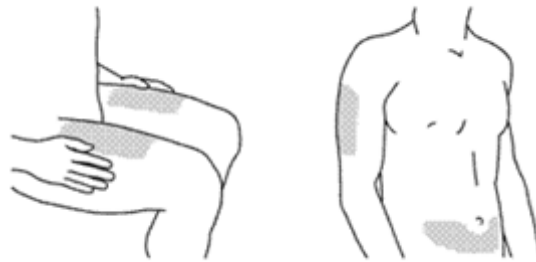
Taktu til allt sem þú þarft á að halda og leggðu á hreint yfirborð. Þetta á við um sótthreinsandi þurrkur, bómullarhnoðra eða grisju og nálarbox.

2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:

Veldu stungustað (sjá mynd 2)

- Stelara er gefið með inndælingu undir húð.

- Góðir stungustaðir eru á ofanverðu læri og á kviðnum að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Ef mögulegt er skal ekki nota staði þar sem einkenni eru um psoriasis.
- Ef einhver aðstoðar þig við að sprauta lyfinu má einnig velja stungustað á upphandleggjum.



*Gráu svæðin eru ráðlagðir stungustaðir.

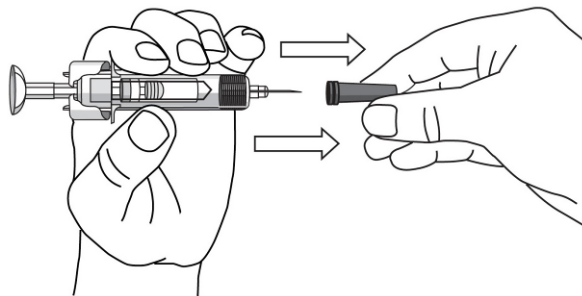
Mynd 2

Undirbúðu stungustaðinn

- Þvoðu hendur vandlega með sápu og heitu vatni.
- Strjúktu yfir húðina á þeim stað sem þú ætlar að stinga með sótthreinsandi þurrku.
- **Ekki snerta** þetta svæði aftur áður en inndælingin fer fram.

3. Fjarlægðu nálarhettuna (sjá mynd 3):

- Nálarhettuna á **ekki** að fjarlægja fyrir en þú ert tilbúin/-inn að gefa skammtinn.
- Taktu áfylltu sprautuna upp, haltu um bol sprautunnar með annarri hendi.
- Togaðu nálarhettuna beint af og hentu henni í sorp. Ekki snerta stimpilinn á meðan þú gerir þetta.

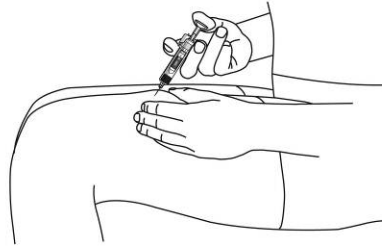


Mynd 3

- Þú gætir séð loftbólur í áfylltu sprautunni eða dropa á nálaroddinum. Þetta er hvoru tveggja eðlilegt og óþarfi að fjarlægja.
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án nálarhettunnar. Ef slík aðstaða kemur upp skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.
- Sprautaðu skammtinum inn strax eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð.

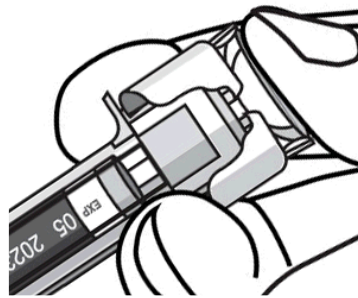
4. Sprautaðu skammtinum:

- Haltu áfylltu sprautunni með annarri hendi á milli löngutangar og vísifingurs og staðsettu þumalfingur ofan á stimpilhausnum og notaðu hina höndina til að klípa varlega um hreinsaða húðina með þumli og vísifingri. Ekki kreista hana.
- Aldrei má toga í stimpilinn.
- Í einni skjótri hreyfingu skaltu stinga nálinni í gegnum húðina eins djúpt og hún kemst (sjá mynd 4).



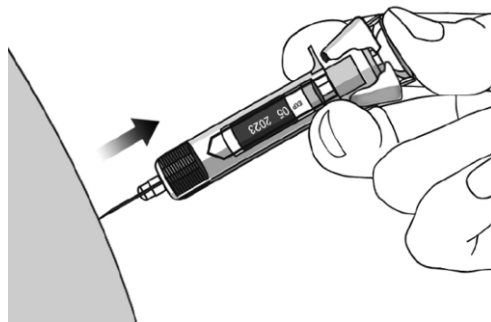
Mynd 4

- Sprautaðu öllu lyfinu inn með því að þrýsta á stimpilinn þar til hann er allur á milli nálarhlífa-vængjanna (sjá mynd 5).



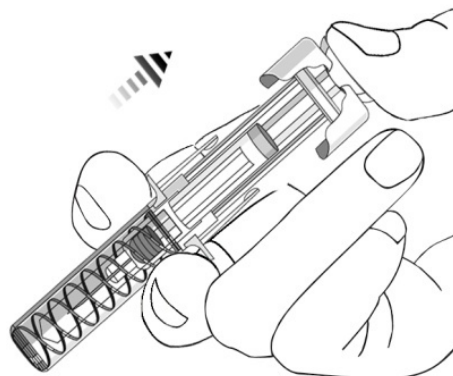
Mynd 5

- Þegar stimplinum er ýtt eins langt og hann kemst á að halda honum áfram niðri með því að þrýsta á stimpilhausinn. Dragið nálinu út og sleppið húðinni (sjá mynd 6).



Mynd 6

- Lyftu þumalfingrinum hægt af stimpilhausnum svo að tóma sprautan dragist upp aftur eða þar til nálin hefur verið hulin með nálarhlífinni, eins og sýnt er á mynd 7:



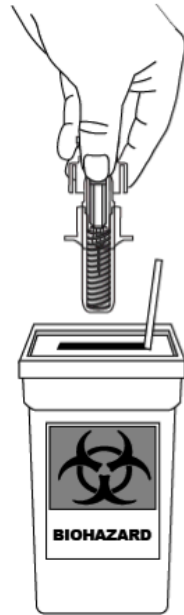
Mynd 7

5. Eftir inndælingu:

- Þrýstu sótthreinsandi þurrku að stungustaðnum í nokkrar sekúndur eftir inndælinguna.
- Smá blæðing eða vökvi getur komið á stungustaðnum. Það er eðlilegt.
- Hægt er að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í 10 sek.
- Ekki nudda húðina á stungustaðnum. Ef þarf má setja plástur á stungustaðinn.

6. Förgun:

- Notaðar sprautur skal setja í þar til gert ílát, eins og nálarbox (sjá mynd 8). Aldrei má endurnota sprautur vegna heilsu þinnar og öryggis þíns og annarra. Farga skal ílátinu samkvæmt reglum á hverjum stað.
- Sótthreinsandi þurrkum og öðrum áhöldum má fleygja með heimilissorpi.



Mynd 8