

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STELARA 90 mg enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1,0 ml enjeksiyonluk çözeltide:

Ustekinumab 90 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Ustekinumab, interlökin (IL)-12/23'e karşı, tamamıyla bir insan IgG1κ monoklonal antikordur; kemirgen miyeloma hücre dizisinde, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmektedir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, hafif opalesan, renksiz ile açık sarı arasında çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Plak Tip Psoriasis

STELARA sistemik tedaviye (örneğin; siklosporin, metotreksat (MTX) veya psoralen ve ultraviyole A (PUVA)) yanıt vermeyen, kontrendike olan veya bu tedaviyi tolere edemeyen yetişkinlerde orta ile şiddetli plak tip psoriasis tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik Plak Psoriasis

STELARA, siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedavilere yeterli yanıt vermeyen, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen 12 yaş ve üzeri adolesanlarda orta ile şiddetli derece plak tip psoriasis tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

STELARA aşağıda belirtilen endikasyonların teşhis ve tedavisinde deneyimli bir hekimin kılavuzluğu ve gözetimi altında uygulanır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Plak psoriasis

STELARA'nın önerilen dozu, 0. haftada subkutan yolla uygulanan 45 mg'lık ilk dozu takiben 4 hafta sonra 45 mg'lık ikinci bir doz ve bunun ardından her 12 haftada bir olmak üzere 45 mg'lık dozlardır.

28. haftaya kadar tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda:

Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalar için, 0. haftada subkutan yolla uygulanan 90 mg'lık ilk dozu takiben 4 hafta sonra 90 mg'lık ikinci bir doz ve bunun ardından 12 haftada bir olmak üzere 90 mg'lık dozlar uygulanır (bkz. Bölüm 5.1). Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda 45 mg'ın da etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hastalarda 90 mg ile daha iyi sonuçlar alınmıştır (bkz. Bölüm 5.1, Tablo 4).

Pediyatrik plak tipi psoriasis (12 yaş ve üstü)

Vücut ağırlığına göre önerilen STELARA dozu aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1 ve 2). STELARA, 0 ve 4. haftalarda ve daha sonra 12 haftada bir uygulanmalıdır.

Tablo 1 Pediyatrik psoriasis için önerilen STELARA dozu

Doz uygulaması sırasındaki vücut ağırlığı	Önerilen Doz
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a < 60 kg hastalarda enjeksiyon hacmini (mL) hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmalıdır: *Vücut ağırlığı* (kg) x 0,0083 (mL/kg) veya Bkz. Tablo 2. Hesaplanan hacim en yakın 0,01 mL'ye yuvarlanmalı ve 1 mL'lik dereceleri olan bir enjektör kullanılarak uygulanmalıdır. 45 mg'lık tam dozdan daha azını alması gereken çocuk hastalar için 45 mg'lık flakonlar mevcuttur.

Tablo 2 <60 kg pediyatrik psoriasis hastaları için STELARA enjeksiyon hacimleri

Doz uygulaması sırasındaki vücut ağırlığı (kg)	Doz (mg)	Enjeksiyon hacmi (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

28 hafta süreyle tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

STELARA subkutan yoldan uygulanır. Mümkünse psoriasis gözlenen deri alanlarını enjeksiyon bölgesi olarak kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Hekimin uygun olacağına karar vermesi halinde ve subkutan enjeksiyon tekniği konusunda gerekli eğitimin verilmesinden sonra, hastalar STELARA'yı kendi kendine enjekte edebilir. Ancak, hekim hastaların uygun şekilde takibini sağlamalıdır. Hastalara, Kullanma Talimatı'ndaki uygulama şekline uygun olarak STELARA'nın tamamını enjekte etme talimatı verilmelidir. Uygulama için kapsamlı açıklama Kullanma Talimatı'nda verilmiştir.

Hazırlama ve uygulamayla ilgili diğerk özel önlemler için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğeryetmezliğı:

STELARA, bu hasta popülasyonunda araştırılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

STELARA'nın etkililik ve güvenliliğı psoriasis hastalığı için 12 yaşın altındaki çocuklarda araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

65 yaş ve üzerindeki hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Ustekinumab veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda (bkz. Bölüm 6.1) ve klinik olarak önemli, aktif enfeksiyon (örneğin aktif tüberküloz, bkz. Bölüm 4.4) varlığında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, ürünün ticari ismi ve parti numarası açıkça kaydedilmelidir.

Enfeksiyonlar

Ustekinumab, enfeksiyon riskini artırma ve gizli enfeksiyonları yeniden aktive etme potansiyeli taşıyabilir. Klinik çalışmalarda, STELARA alan hastalarda ciddi bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Kronik enfeksiyon ya da tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda STELARA kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

STELARA tedavisine başlanmadan önce hastalar tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Aktif tüberkülozu olan hastalara STELARA verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3). Gizli tüberküloz enfeksiyonunun tedavisine STELARA uygulanmadan önce başlanmalıdır. Yeterli tedaviyi aldığı doğrulanamayan, gizli veya aktif tüberküloz öyküsü olan hastalarda STELARA kullanımına başlanmadan önce antitüberküloz tedavi de düşünülmalıdır.

STELARA alan hastalar, tedavi süresince ve sonrasında, aktif tüberküloz bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Hastalara, herhangi bir enfeksiyona işaret eden bulgu ve belirtiler ortaya çıkarsa hekime danışmaları tavsiye edilmelidir. Hastada ciddi bir enfeksiyon geliştiği takdirde, hasta yakından izlenmeli ve enfeksiyon ortadan kalkıncaya kadar hastaya STELARA uygulanmamalıdır.

Maligniteler

Ustekinumab gibi immünosupresanlar, malignite riskini artırma potansiyeline sahiptir. Klinik çalışmalarda, STELARA alan bazı hastalarda deri ve deri dışı maligniteler gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Malignite öyküsü olan hastalarda veya STELARA kullanırken malignite gelişen hastalarda tedavinin devam ettirildiği herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Bu nedenle bu hastalarda STELARA kullanımı düşünüldüğünde gerekli önlemler alınmalıdır.

Özellikle 60 yaş üzerindeki hastalar, öyküsünde uzun süreli immünosupresan tedavi veya PUVA tedavisi bulunanlar olmak üzere bütün hastalar, melanom dışı deri kanseri açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Sistemik ve respiratuar aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sistemik

Pazarlama sonrası deneyimde, bazı vakalarda tedaviden günler sonra olmak üzere, ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaksi ve anjiyoödem gözlenmiştir. Anafilaktik veya diğer ciddi alerjik reaksiyonların ortaya çıkması halinde, STELARA uygulanması derhal kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Respiratuar

Ustekinumabın onay sonrası kullanımı sırasında alerjik alveolit, eozinofilik pnömoni ve bulaşıcı olmayan organize pnömoni vakaları bildirilmiştir. Bu hastaların klinik prezentasyonu, bir ila üç dozu takiben öksürük, dispne ve interstisyel infiltratları içerir. Solunum yetersizliği ve uzun süreli hastanede yatış gibi ciddi sonuçlar görülmüştür. Ustekinumabın kesilmesinden sonra ve bazı hastalarda kortikosteroidlerin uygulanması ile düzelmeye gözlenmiştir. Enfeksiyon ekarte edildiyse ve tanı doğrulandıysa, ustekinumab kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Aşılar

Canlı viral veya canlı bakteriyel aşıların (Bacillus Calmette ve Guérin (BCG) gibi) STELARA ile birlikte verilmemesi tavsiye edilmektedir.

Kısa süre önce canlı viral veya canlı bakteriyel aşı yapılmış hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. STELARA kullanan hastalarda canlı aşı uygulamasına bağlı enfeksiyonun sekonder bulaşını gösteren veri yoktur. Canlı viral veya canlı bakteriyel aşılama, STELARA tedavisi son dozundan en az 15 hafta sonra uygulanmalıdır. Aşılamadan en az 2 hafta sonra STELARA ile tedaviye devam edilebilir. Reçeteyi yazan hekim, belirli bir aşı için ve aşılama sonrası immünosupresif ilaçların eşzamanlı kullanımına ilişkin ek bilgi ve yönlendirme için söz konusu aşının Kısa Ürün Bilgileri'ne başvurmalıdır.

STELARA alan hastalara eşzamanlı olarak inaktive veya cansız aşılar uygulanabilir.

Uzun süreli STELARA tedavisi pnömokokkal polisakkarit veya tetanoz aşısına hümoral immün cevabı baskılamaz (bkz. Bölüm 5.1).

Eşzamanlı immünosupresif tedavi

Psoriasis çalışmalarında STELARA'nın, biyolojik ürünler de dahil olmak üzere, immünosupresanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Diğer immünosupresanlar ve STELARA'nın eşzamanlı olarak kullanılması veya diğer immünosupresif biyolojik ürünlerden STELARA'ya geçilmesi düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İmmunoterapi

STELARA alerji immunoterapisi alan hastalarda değerlendirilmemiştir. STELARA'nın bu tedaviyi etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

Ciddi deri hastalıkları

Psoriasis olan hastalarda ustekinumab tedavisini takiben ekfoliyatif dermatit raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Plak psoriasis olan hastalarda, hastalığın doğal seyrinin parçası olarak, ekfoliyatif dermatitin klinik olarak ayırt edilemeyebilir belirtileri ile birlikte eritrodermik psoriasis gelişebilir. Hastanın psoriasisinin takibinin parçası olarak, hekimler eritrodermik psoriasis veya ekfoliyatif dermatit belirtileri konusunda dikkatli olmalıdır. Eğer bu belirtiler meydana gelirse, uygun tedaviye başlanmalıdır. Eğer ilaç reaksiyonu şüphesi varsa, STELARA tedavisi kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):

65 yaş ve üzerindeki STELARA kullanan hastalarda genç hastalara oranla etkililik ve güvenlilik açısından bir fark gözlemlenmemiştir; ancak 65 yaş ve üzerindeki hastaların sayısı, bunların genç hastalardan daha farklı yanıt verip vermediklerinin değerlendirilmesi için yeterli değildir. Genel olarak yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğundan, yaşlı hastaların tedavisinde dikkatli olunması gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı aşılarda STELARA ile eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

İnsanlarda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Faz III çalışmalarının popülasyon farmakokinetik analizinde, psoriasisli hastalarda en sık kullanılan eşzamanlı tıbbi ürünlerin (parasetamol, ibuprofen, asetilsalisilik asit, metformin, atorvastatin, levotiroksin dahil) ustekinumabın farmakokinetiği üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Eş zamanlı olarak uygulanan bu tıbbi ürünler ile herhangi bir etkileşim belirtisi görülmemiştir. Bu analizde, tedavi edilen en az 100 hastaya (çalışılan popülasyonun % 5'inden fazlası) çalışma döneminin en az % 90'ı süresince bu tıbbi ürünlerin eşzamanlı uygulanması temel alınmıştır.

In vitro bir çalışmanın sonuçlarına göre, eş zamanlı CYP450 substratları kullanan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Psoriasis çalışmalarında STELARA'nın, biyolojik ürünler de dahil olmak üzere, immünosupresanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma olasılığı olan kadınlar tedavi süresince ve tedaviden 15 hafta sonraya kadar etkin doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Ustekinumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak, STELARA'nın gebelik sırasında kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Ustekinumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlarla üzerinde yapılan çalışmalar, ustekinumabın düşük düzeylerde sütle atıldığını göstermektedir. Ustekinumab için emzirme sonrası sistemik olarak emilip emilmediği bilinmemektedir. Ustekinumabın bebeklerin emzirilmesinde advers reaksiyon potansiyeli olduğundan, tedavi sırasında ve tedaviden sonra 15 haftaya kadar emzirmenin bırakılması veya STELARA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağı/tedaviden kaçılıp kaçılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve STELARA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

STELARA'nın insanlarda üreme yeteneği üzerine olan etkisi değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

STELARA'nın araç ve makine kullanımı becerisi üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir niteliktedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Ustekinumab ile yürütülen psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı klinik çalışmalarının kontrollü dönemlerinde en yaygın görülen advers reaksiyonlar (>% 5) nazofarenjit ve baş ağrısı olmuştur. Bu advers reaksiyonların çoğunun hafif olduğu ve çalışma ilacı ile tedavinin kesilmesini gerektirmedikleri gözlenmiştir. STELARA ile bildirilen en ciddi advers reaksiyon, anafaksi dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı olan kişilerde genel güvenlilik profili benzerlik göstermiştir. Crohn hastalarında 2 yıla kadar süren tedavide yeni güvenlilik riski tespit edilmemiştir.

Advers reaksiyon listesi

Aşağıda belirtilen güvenlilik verileri, 5.884 yetişkin hasta (psoriasis ve/veya psoriatik artritli 4.135 hasta ve Crohn hastalığı olan 1.749 hasta) üzerinde yürütülen 12 faz 2 ve faz 3

çalışmasındaki ustekinumab maruziyetini yansıtmaktadır. Bu verilere, klinik çalışmaların kontrollü ve kontrollü olmayan dönemlerinde en az 6 ay veya 1 yıllık (sırasıyla 4.105 ve 2.846 psoriasis, psoriatik artrit veya Crohn hastasında) STELARA maruziyeti ve en az 4 ya da 5 yıllık (sırasıyla 1.482 ve 838 psoriasis hastasında) STELARA maruziyeti dahildir.

Aşağıdaki Tablo 3’de psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı klinik çalışmalarının yanı sıra, pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers reaksiyonlar verilmektedir. Advers reaksiyonlar, Sistem Organ Sınıfları ve sıklıklarına göre sınıflandırılmış olup aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubu içerisinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecelerine göre verilmektedir.

Tablo 3: Advers reaksiyonların listesi

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık: Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit Yaygın olmayan: Selülit, diş enfeksiyonları, herpes zoster, alt solunum yolu enfeksiyonu, viral üst solunum yolu enfeksiyonu, vulvovajinal mikotik enfeksiyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü, ürtiker dahil) Seyrek: Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem dahil)
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın olmayan: Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: Sersemlik (baş dönmesi), baş ağrısı Yaygın olmayan: Yüz felci

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın: Orofarenks ağrısı Yaygın olmayan: Nazal konjesyon Seyrek: Alerjik alveolit, eozinofilik pnömoni Çok seyrek: Organize pnömoni*
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın: Diyare, bulantı, kusma
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın: Kaşıntı Yaygın olmayan: Püstüler psoriasis, deride pullanma, akne Seyrek: Eksfoliyatif dermatit
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji, artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın: Bitkinlik, enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde ağrı Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (hemoraji, hematoma, endurasyon, şişlik ve kaşıntı dahil), asteni

* bkz. Bölüm 4.4 Sistemik ve respiratuar aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklamalar

Enfeksiyonlar

Psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalarında yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon veya ciddi enfeksiyon oranları, plasebo ile tedavi edilen hastalardakine benzer bulunmuştur. Psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalarında yapılan klinik çalışmaların plasebo kontrollü periyodlarında, enfeksiyon oranı ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda hasta-yılı takip süresi başına 1,38, plasebo ile tedavi edilenlerde ise 1,35 olarak bulunmuştur. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların görülme oranı hasta-yılı takip süresi başına 0,03 (829 hasta-yılı takip süresinde 27 ciddi enfeksiyon), plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise 0,03 (385 hasta-yılı takip süresinde 11 ciddi enfeksiyon) olarak bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı klinik çalışmalarının 5.884 hastada 10.953 hasta-yılı maruziyet süresini temsil eden kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde medyan izleme 0,99

yıldır (psoriasis çalışmalarında 3,2 yıl, psoriatik artrit çalışmalarında 1 yıl ve Crohn hastalığı çalışmalarında 0,6 yıl). Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon oranı hasta-yılı takip süresi başına 0,91 ve ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı hasta-yılı takip süresi başına 0,02 olarak bulunmuştur (10.953 hasta-yılı takip süresinde 178 ciddi enfeksiyon). Bildirilen ciddi enfeksiyonlar arasında anal apse, selülit, pnömoni, divertikülit, gastroenterit ve viral enfeksiyonlar bulunmaktaydı.

Klinik çalışmalarda, eş-zamanlı olarak izoniazid ile tedavi edilen gizli tüberkülozlu hastalarda tüberküloz gelişimi gözlenmemiştir.

Maligniteler

Psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı klinik çalışmalarının plasebo kontrollü periyodlarında, melanom dışı deri kanseri haricindeki malignitelerin görülme sıklığı, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0,12 iken (829 hasta-yılı takip süresinde 1 hasta), plasebo ile tedavi edilenlerde ise 0,26 (385 hasta-yılı takip süresinde 1 hasta) olarak bulunmuştur. Melanom dışı deri kanseri görülme sıklığı, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0,48 iken (829 hasta-yılı takip süresinde 4 hasta), plasebo ile tedavi edilenlerde 0,52 (385 hasta-yılı takip süresinde 2 hasta) olarak bulunmuştur.

Psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı klinik çalışmalarının, 5.884 hastada 10.935 hasta-yılı maruziyet süresini temsil eden kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde medyan izleme 1 yıldır (psoriasis çalışmalarında 3,2 yıl, psoriatik artrit çalışmalarında 1 yıl ve Crohn hastalığı çalışmalarında 0,6 yıl). Melanom dışı deri kanseri haricindeki maligniteler, 10.935 hasta-yılı takip süresinde 58 hastada bildirilmiştir (ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi için 0,53). Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen bu malignite insidansı, genel popülasyonda beklenene yakındır (standartlaştırılmış görülme sıklığı oranı = 0,87 [% 95 güven aralığı: 0,66 – 1,14], yaşa, cinsiyete ve ırka göre ayarlanmış). Melanom dışı deri kanseri haricinde en sık gözlemlenen maligniteler prostat, melanom, kolorektal ve meme kanserleri olmuştur. Melanom dışı deri kanseri görülme sıklığı, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0,49 (10.919 hasta-yılı takip süresinde 53 hasta) olarak bulunmuştur. Bazal hücreli ve skuamöz hücreli deri kanserli hastaların oranı (4:1), genel popülasyonda beklenen oran ile kıyaslanabilir nitelikteydi (bkz. Bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Psoriasis ve psoriatik artrit klinik çalışmalarının kontrollü dönemlerinde, deri döküntüsü ve ürtiker vakalarının her biri hastaların % 1'inden azında gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

12 yaş ve üzerindeki plak psoriasisli pediyatrik hastalarda istenmeyen etkiler

Ustekinumabın güvenliliği bir faz 3 çalışmasında yaşları 12 ila 17 arasında değişen 110 hasta ile 60 hafta süreyle araştırılmıştır. Bu çalışmada bildirilen advers olaylar, önceki çalışmalarda plak psoriasisli yetişkinlerle yürütülen çalışmalardakine benzer olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda intravenöz 6 mg/kg'a kadar olan tek dozlar, doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyonlara ilişkin bulgu ve belirtiler açısından izlenmesi ve hastaya uygun semptomatik tedavinin zaman geçirilmeden uygulanması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosupresanlar, interlökin inhibitörleri

ATC kodu: L04AC05

Etki mekanizması

Ustekinumab, insan sitokinleri interlökin IL-12 ve IL-23'deki ortak p40 protein alt birimine özgün olarak bağlanan, tamamıyla insan IgG1κ monoklonal antikorudur. Ustekinumab, insan IL-12 ve IL-23'ün biyo-aktivitesini, immün hücre yüzeyinde eksprese olan IL-12Rβ1 reseptör proteinine p40'ın bağlanmasını engelleyerek inhibe eder. Ustekinumab, önceden IL-12Rβ1 hücre yüzey reseptörlerine bağlanmış olan IL-12 veya IL-23'e bağlanamaz. Bu nedenle ustekinumabın, IL-12 ve/veya IL-23 reseptörlerini taşıyan hücrelerin kompleman veya antikor

aracılı sitotoksitelerine katkıda bulunması olası değildir. IL-12 ve IL-23, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunucu hücrelerin aktive edilmiş formları tarafından salgılanan heterodimerik sitokinlerdir ve her iki sitokin de immün fonksiyonlarda yer alır. IL-12, doğal öldürücü (NK) hücreleri stimüle eder ve CD4+ T hücrelerinin T yardımcı 1 (Th1) fenotipine farklılaşmasını yönlendirir. IL-23, T yardımcı 17 (Th17) yolağını indükler. Ancak IL-12 ve IL-23'ün anormal regülasyonu, psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı gibi immün aracılı hastalıklarla ilişkilidir.

Ustekinumabın psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığında klinik etkisini, IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt-ünitesine bağlanıp, bu hastalıkların patolojisinde merkezi bir yer oluşturan Th1 ve Th17 sitokin yollarını kesintiye uğratarak gösterebildiği düşünülmektedir.

Crohn hastalarında, ustekinumab tedavisi indüksiyon fazı sırasında C-Reaktif Protein (CRP) ve fekal kalprotektin de dahil olmak üzere inflamatuvar markerlarda azalmaya neden olur ve bu durum idame fazı boyunca devam eder.

Aşılama

Psoriasis Çalışması 2'nin (PHOENIX 2) uzun dönem uzatmasında, en az 3,5 yıl boyunca STELARA ile tedavi edilmiş yetişkin hastalar, hem pnömokokkal polisakkarite hem de tetanoz aşısına karşı, sistemik olmayan tedavi gören psoriasis kontrol grubuyla benzer antikör cevabı göstermişlerdir. Benzer oranda yetişkin hastada koruyucu seviyede anti-pnömokokkal ve anti-tetanoz antikörleri gelişmiş ve antikör titreleri STELARA ile tedavi edilen ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur.

Klinik etkililik

Plak psoriasis (Yetişkinlerde)

Ustekinumabın etkililiği ve güvenliliği orta ile şiddetli plak tip psoriasis olan ve fototerapi veya sistemik tedaviye aday olan, 1996 hastanın katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada değerlendirilmiştir. Ek olarak, randomize, kör denetçili, aktif kontrollü bir çalışma da; orta ile şiddetli plak tip psoriasis tedavisi için metotreksat, siklosporin veya PUVA alan ve bu tedaviye yeterli yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da kontrendikasyonu olan hastalarda ustekinumab ve etanercepti karşılaştırmıştır.

Psoriasis Çalışması 1 (PHOENIX 1) 766 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların % 53'ü ya yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da diğer sistemik tedaviye bir kontrendikasyonu olan hastalardan oluşmuştur. Ustekinumab grubuna randomize edilen hastalara, 0. ve 4. haftalarda

45 mg veya 90 mg ve bunu takiben 12 haftada bir aynı doz verilmiştir. 0. ve 4. haftalarda plasebo verilmek üzere randomize edilen hastalarda, 12. ve 16. haftalarda ustekinumab (45 mg veya 90 mg) uygulanmak üzere çapraz geçiş yapılmış ve bunu 12 haftada bir yapılan doz uygulaması takip etmiştir. Hem 28. hem de 40. haftada Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi 75 yanıtını sağlayan (başlangıca göre en az % 75 PASI iyileşmesi), başlangıçta ustekinumaba randomize edilen hastalar, her 12 haftada bir ustekinumab veya plasebo (yani, tedavinin kesilmesi) uygulanmasına tekrar randomize edilmiştir. 40. haftada plaseboya yeniden randomize edilen hastalar, 40. haftada ulaştıkları PASI iyileşmesinin en az % 50'sini kaybettiklerinde, tekrar orijinal dozda ustekinumab tedavisine başlamışlardır. Tüm hastalar çalışma tedavisinin ilk kez uygulanmasını takiben 76 haftaya kadar takip edilmiştir.

Psoriasis Çalışması 2 (PHOENIX 2) 1230 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların % 61'i yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da diğer sistemik tedaviye bir kontrendikasyonu olan hastalardan oluşmuştur. Ustekinumab verilmek üzere randomize edilen hastalara, 0. ve 4. haftalarda 45 mg veya 90 mg ustekinumab ve bunu takiben 16. haftada ilave bir doz verilmiştir. 0. ve 4. haftada plasebo verilmek üzere randomize edilen hastalarda, 12. ve 16. haftalarda ustekinumab (45 mg veya 90 mg) uygulanmak üzere çapraz geçiş yapılmıştır. Tüm hastalar çalışma tedavisinin ilk kez uygulanmasını takiben 52 haftaya kadar takip edilmiştir.

Psoriasis Çalışması 3 (ACCEPT); orta ile şiddetli plak tip psoriasis tedavisi alan ve bu tedaviye yeterli yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da diğer sistemik tedavilere kontrendikasyonu olan 903 hastayı değerlendirmiş, ustekinumab ile etanerceptin etkinliklerini karşılaştırmış ve ustekinumab ile etanerceptinin güvenliliğini değerlendirmiştir. Çalışmanın 12 haftalık aktif kontrollü kısmında, hastalar etanercept (haftada iki kez 50 mg) ya da 0. ve 4. haftalarda 45 mg veya 90 mg ustekinumab almaya randomize edilmiştir.

Psoriasis 1 ve 2 çalışmalarında başlangıçtaki hastalık özellikleri, tüm tedavi gruplarında da genel olarak benzerlik göstermiştir: Medyan başlangıç PASI skoru 17 ila 18, medyan başlangıç Vücut Yüzey Alanı (BSA) ≥ 20 ve medyan Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) 10 ila 12 aralığında bulunmuştur. Olguların yaklaşık üçte birinde (PHOENIX 1) ve dörtte birinde (PHOENIX 2) Psoriatik Artrit (PsA) saptanmıştır. Benzer hastalık şiddeti Psoriasis Çalışması 3'te de görülmüştür.

Her üç çalışmada da birincil sonlanım, 12. haftada başlangıca kıyasla PASI 75 yanıtına ulaşmış hastaların oranı olarak belirlenmiştir (Tablo 4 ve Tablo 5'e bakınız).

Tablo 4: Psoriasis Çalışması 1 (PHOENIX 1) ve Psoriasis Çalışması 3 (PHOENIX 2)'de klinik yanıt özeti

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

PBO: Plasebo

^a Plaseboya kıyasla 45 mg veya 90 mg ustekinumab için p<0,001

^b PGA= Hekimin Global Değerlendirmesi

Tablo 5 : Psoriasis Çalışması 3'te 12. haftada klinik yanıt özeti (ACCEPT)

	Psoriasis Çalışması 3		
	Etanercept 24 doz (haftada iki kez 50 mg)	Ustekinumab 2 doz (0. ve 4. Haftada)	
		45 mg	90 mg
Randomize edilen hastaların sayısı	347	209	347
PASI 50 yanıtı N (%)	286 (% 82)	181 (% 87)	320 (% 92) ^a
PASI 75 yanıtı N (%)	197 (% 57)	141 (% 67) ^b	256 (% 74) ^a
PASI 90 yanıtı N (%)	80 (% 23)	76 (% 36) ^a	155 (% 45) ^a
Temizlenmiş veya minimal PGA N (%)	170 (% 49)	136 (% 65) ^a	245 (% 71) ^a
≤ 100 kg'lık hasta sayısı	251	151	244
PASI 75 yanıtı N (%)	154 (% 61)	109 (% 72)	189 (% 77)
> 100 kg'lık hasta sayısı	96	58	103
PASI 75 yanıtı N (%)	43 (% 45)	32 (% 55)	67 (% 65)

^a Etanercept ile karşılaştırıldığında ustekinumab 45 mg ve 90 mg için p<0,001.

^b Etanercept ile karşılaştırıldığında ustekinumab 45 mg için p=0,012.

Psoriasis Çalışması 1'de PASI 75'in korunması, tedavinin kesilmesine kıyasla sürekli tedavi ile anlamlı olarak üstün bulunmuştur (p<0,001). Benzer bulgular ustekinumabın her bir dozu ile görülmüştür. 1. yılda (52. haftada) idame tedavisine tekrar randomize edilen hastaların % 89'u PASI 75 yanıtı verirken, plaseboya (tedavinin kesilmesi) tekrar randomize edilen hastalardaki yanıt oranı % 63 olmuştur (p<0,001). 18. ayda (76. haftada) idame tedavisine tekrar randomize edilen hastaların % 84'ü PASI 75 yanıtı verirken, plaseboya (tedavinin kesilmesi) tekrar randomize edilen hastaların % 19'u yanıt vermiştir. 3. yılda (148. haftada) idame tedavisine tekrar randomize edilen hastaların % 82'si PASI 75 yanıtını verenlerdir. 5. yılda (244. haftada) idame tedavisine tekrar randomize edilen hastaların % 80'i PASI 75 yanıtını verenlerdir.

Plaseboya tekrar randomize edilen ve PASI iyileşmesinin ≥% 50'sini kaybettikten sonra orijinal ustekinumab tedavisi rejimine yeniden başlayan hastalardan % 85'i tedaviye tekrar başladıktan sonra 12 hafta içinde PASI 75 yanıtını geri kazanmıştır.

Psoriasis Çalışması 1'de, 2. hafta ve 12. haftada plaseboya kıyasla her bir ustekinumab tedavi grubunda DLQI'da başlangıçtan itibaren anlamlı olarak daha fazla iyileşmeler gösterilmiştir.

İyileşme 28. haftaya kadar korunmuştur. Benzer şekilde, Psoriasis Çalışması 2’de, 4. hafta ve 12. haftada, 24. haftaya kadar korunan anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Psoriasis Çalışması 1’de, tırnak psoriasisinde (Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi), SF-36’nın fiziksel ve zihinsel bileşen özet skorlarında ve Kaşıntı Görsel Analog Ölçeği’ndeki (VAS) iyileşmeler de plaseboya kıyasla her bir ustekinumab tedavi grubunda anlamlı bulunmuştur. Psoriasis Çalışması 2’de ayrıca Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) ve Çalışma Kısıtlılıkları Anketi (WLQ) plaseboya kıyasla her bir ustekinumab tedavi grubunda anlamlı olarak iyileşmiştir.

Pediyatrik plak tipi psoriasis

12 yaş ve üzeri plak tipi psoriasis hastalarında, ustekinumabın bulgu ve belirtilerde ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Ustekinumabın etkililiği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmada (CADMUS), orta ile şiddetli plak tipi psoriasis hastalığına sahip yaşları 12 ila 17 arasında değişen 110 pediyatrik hastada araştırılmıştır. Hastalar, 0 ve 4. haftalarda ve ardından 12 haftada bir (q12w) olmak üzere subkutan enjeksiyon yoluyla plasebo (n = 37) veya önerilen dozda ustekinumab (bkz. Bölüm 4.2; n = 36) ya da önerilen dozun yarısı kadar ustekinumab (n = 37) alacak şekilde randomize edildi. 12. haftada, plasebo ile tedavi edilen hastalar ustekinumab tedavisine geçiş yaptı.

Sistemik tedaviye veya fototerapiye aday olarak kabul edilen PASI skoru ≥ 12 , PGA skoru ≥ 3 olan ve en az % 10'luk VYA tutulumu gösteren hastalar çalışmaya uygun bulundu. Hastaların yaklaşık olarak % 60'ı daha önce konvansiyonel sistemik tedavi veya fototerapi almıştı. Hastaların yaklaşık olarak % 11'i daha önce biyolojik tedavi almıştı.

Primer sonlanım noktası, 12 haftada PGA skoru temiz (0) veya minimal (1) olarak gelişim gösteren hastaların oranıydı. Sekonder sonlanım noktaları, 12. haftada PASI 75, PASI 90, Çocuk Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (CDLQI) skorunda başlangıca göre değişim ve PedsQL (Pediyatrik Yaşam Kalitesi Envanteri) ölçeği toplam skorunda başlangıca göre değişimi içeriyordu. 12. haftada, ustekinumab ile tedavi edilen hastalar, psoriasis ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi bakımından plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek düzelme göstermiştir (Tablo 6).

Tüm hastalar, çalışma ajanının ilk uygulamasını takiben 52 haftaya kadar etkililik bakımından takip edilmiştir. PGA skoru temiz (0) veya minimal (1) olan hastaların oranı ve PASI 75 elde eden hastaların oranı 4. haftada başlangıçtan sonraki ilk vizitte ustekinumab ile tedavi edilen

grup ile plasebo grubu arasında farklılık göstermiş ve bu farklılaşma 12. haftaya kadar maksimum düzeye ulaşmıştır. PGA, PASI, CDLQI ve PedsQL ölçeklerindeki düzelme 52. haftaya kadar devam etmiştir (Tablo 6).

Tablo 6 12. haftada ve 52. haftada primer ve sekonder sonlanım noktalarının özeti

Pediyatrik psoriasis çalışması (CADMUS)			
	12. Hafta		52. Hafta
	Plasebo	Önerilen Ustekinumab dozu	Önerilen Ustekinumab dozu
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomize edilen hastalar	37	36	35
PGA			
PGA'da temiz (0) veya minimal (1)	2 (% 5,4)	25 (% 69,4) ^a	20 (% 57,1)
PGA'da temiz (0)	1 (% 2,7)	17 (% 47,2) ^a	13 (% 37,1)
PASI			
PASI 75 yanıtları	4 (% 10,8)	29 (% 80,6) ^a	28 (% 80,0)
PASI 90 yanıtları	2 (% 5,4)	22 (% 61,1) ^a	23 (% 65,7)
PASI 100 yanıtları	1 (% 2,7)	14 (% 38,9) ^a	13 (% 37,1)
CDLQI			
CDLQI 0 veya 1 ^b	6 (% 16,2)	18 (% 50,0) ^c	20 (% 57,1)
PedsQL			
Başlangıca göre değişim Ortalama (SS) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI, pediyatrik popülasyonda bir cilt probleminin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik bir dermatoloji ölçeğidir. CDLQI puanının 0 veya 1 olması, çocuğun yaşam kalitesinin etkilenmediğini gösterir.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL Toplam Ölçek Skoru, çocuk ve ergen popülasyonlarında kullanılmak üzere geliştirilmiş genel sağlıkla ilgili bir yaşam kalitesi ölçeğidir. 12. haftada plasebo grubu için, N = 36

^e p = 0,028

12. haftaya kadar olan plasebo kontrollü dönemde, etkililik bakımından, hem önerilen dozu alan grup hem de önerilen dozun yarısını alan grup birincil sonlanım noktasında genel olarak benzerlik göstermekle birlikte (sırasıyla % 69,4 ve % 67,6), daha yüksek düzeyde etkililik kriterlerine (örneğin, PGA'nın temiz (0) olması, PASI 90) göre doz yanıtının var olduğu kanıtlanmıştır. 12. haftadan sonra etkililik, önerilen dozu alan grupta önerilen dozun yarısını alan gruba kıyasla daha yüksek olmuş ve daha iyi sürdürülmüştür; ikinci grupta 12 haftalık her

bir dozlama aralığının sonuna doğru hafif etki kaybı daha sık gözlenmiştir. Önerilen doz ile önerilen dozun yarısının güvenlilik profili benzer bulunmuştur.

İmmunojenisite

Ustekinumab antikoru ustekinumab tedavisi sırasında gelişebilir ve çoğu nötralizan antikordur. Anti-ustekinumab antikoru oluşumu, azalmış etkililiğin gözlemlenmediği Crohn hastaları dışında, hem artmış klirens, hem de ustekinumabın azalmış etkililiği ile ilişkilidir. Anti-ustekinumab antikoru varlığı ile enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının ortaya çıkışı arasında belirgin bir ilişki yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde 90 mg'lık tek subkutan dozun uygulanmasından sonra maksimum serum konsantrasyonuna (t_{maks}) erişilene kadar geçen medyan süre 8,5 gündür. Psoriasis hastalarında 45 mg veya 90 mg'lık subkutan tek dozun uygulanmasını takiben ustekinumabın medyan t_{maks} değerleri, sağlıklı gönüllülerde gözleneneye yakın bulunmuştur.

Psoriasis hastalarında, tek subkutan uygulamayı takiben ustekinumabın mutlak biyoyararlanımı % 57,2 olarak hesaplanmıştır.

Dağılım:

Psoriasis hastalarında tek intravenöz uygulamayı takiben terminal faz (V_z) sırasında medyan dağılım hacmi 57 mL/kg ila 83 mL/kg aralığındadır.

Biyotransformasyon:

Ustekinumabın metabolik yolağı kesin olarak bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Psoriasis hastalarında tek intravenöz uygulamayı takiben medyan sistemik klirens (KL) 1,99 mL/gün/kg ila 2,34 mL/gün/kg aralığında olmuştur. Crohn hastalığı, psoriasis ve/veya psoriatik artrit hastalarında ustekinumabın medyan yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 3 hafta olarak saptanmış, tüm psoriasis ve psoriatik artrit çalışmalarında 15 ila 32 gün arasında değişmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, psoriasis hastalarında görünür klirens (KL/F) ve görünür dağılım hacmi (V/F) sırasıyla 0,465 L/gün ve 15,7 L olarak bulunmuştur. Ustekinumabın KL/F değeri cinsiyetten etkilenmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi,

ustekinumaba karşı antikorlar açısından pozitif olduğu gösterilmiş hastalarda daha yüksek bir ustekinumab klerensine doğru bir eğilim olduğunu göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Psoriasis hastalarında 0,09 mg/kg ila 4,5 mg/kg arasında değişen dozların tek intravenöz uygulanmasını veya yaklaşık 24 mg ila 240 mg arasında değişen dozların tek subkutan olarak uygulanmasını takiben ustekinumaba sistemik maruziyet (C_{maks} ve EAA), yaklaşık olarak dozla orantılı biçimde artmıştır.

Tek Doz ile Çoklu Doz Karşılaştırması:

Tek veya çoklu subkutan doz uygulamalarının ardından ustekinumabın serum konsantrasyon-zaman profili genellikle öngörülebilmiştir. Psoriasis hastalarında 0. ve 4. haftalardaki başlangıç subkutan dozların ve bunu takiben her 12 haftada bir uygulanan dozların ardından ustekinumab kararlı durum serum konsantrasyonlarına 28. haftaya kadar erişilmiştir. Medyan kararlı durum çukur konsantrasyonu 0,21 mikrog/mL ila 0,26 mikrog/mL (45 mg) ve 0,47 mikrog/mL ila 0,49 mikrog/mL aralığında (90 mg) bulunmuştur. Her 12 haftada bir subkutan olarak uygulandığında, bu zaman içinde serum ustekinumab düzeylerinde görünür bir birikim saptanmamıştır.

Crohn hastalarında, 8. haftadan itibaren ~6 mg/kg'lık intravenöz doz uygulamasını takiben, her 8 veya 12 haftada bir olmak üzere 90 mg'lık subkutan ustekinumab doz uygulaması yapılmıştır. İkinci idame dozuna başlanıncaya kadar ustekinumabın kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılmıştır. 8 haftada bir veya 12 haftada bir uygulanan 90 mg ustekinumab için medyan kararlı durum vadi konsantrasyonları sırasıyla 1,97 µg/mL ila 2,24 µg/mL ve 0,61 µg/mL ila 0,76 µg/mL arasında yer almıştır. 8 haftada bir 90 mg ustekinumab uygulamasının yarattığı kararlı durum çukur düzeyleri, 12 haftada bir 90 mg ustekinumab uygulamasının ortaya koyduğu kararlı durum çukur düzeylerine kıyasla daha yüksek klinik remisyon oranları ile sonuçlanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Vücut ağırlığı:

Psoriasis hastalarından edinilen verilerin kullanıldığı bir popülasyon farmakokinetik analizinde, vücut ağırlığının ustekinumabın klerensini etkileyen en anlamlı ortak değişken olduğu bulunmuştur. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda medyan KL/F değeri, vücut ağırlığı ≤100 kg olan hastalara kıyasla yaklaşık % 55 daha yüksek bulunmuştur. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda medyan V/F değeri, vücut ağırlığı ≤100 kg olan

hastalara kıyasla yaklaşık % 37 oranında daha yüksek bulunmuştur. 90 mg grubundaki vücut ağırlığı yüksek (>100 kg) hastaların ustekinumab medyan çukur serum konsantrasyonları, 45 mg grubundaki vücut ağırlığı düşük (≤100 kg) hastalardaki değerlerle kıyaslanabilir nitelikte bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir.

Sigara/Alkol kullanımı:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, ustekinumab farmakokinetiği tütün veya alkol kullanımından etkilenmemiştir.

Vücut ağırlığı / Cinsiyet / Irk:

Asyalı ve Asyalı olmayan psoriasis hastaları arasında ustekinumab farmakokinetiği genel olarak karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Önerilen vücut ağırlığına dayalı doz ile tedavi edilen 12-17 yaş pediatrik psoriasis hastalarının ustekinumab serum konsantrasyonları, genel olarak yetişkin dozu ile tedavi edilen yetişkin psoriasis popülasyonunununkine benzer iken, önerilen vücut ağırlığına dayalı dozun yarısı ile tedavi edilen pediatrik hastaların ustekinumab serum konsantrasyonları genellikle yetişkinlerinkinden daha düşük olmuştur.

CYP450 enzimlerinin regülasyonu

IL-12 veya IL-23'ün CYP450 enzimlerinin regülasyonundaki etkileri, insan hepatositlerinin kullanıldığı bir *in vitro* çalışmada değerlendirilmiştir; bu çalışmada, 10 ng/mL düzeyindeki IL-12 ve/veya IL-23'ün, insan CYP450 enzim aktivitelerini değiştirmedeği gösterilmiştir (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, veya 3A4; bkz. Bölüm 4.5)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi değerlendirmelerini de içeren tekrarlanan doz toksisite ve gelişim ve üreme toksisitesi çalışmaları esas alındığında, klinik dışı veriler insanlar için herhangi bir

spesifik tehlike (örneğin; organ toksisitesi) ortaya koymamıştır. Sinomolgus maymunlarında yapılan gelişim ve üreme toksisitesi çalışmalarında ne erkek fertilité indeksleri üzerinde advers etkiler ne de doğum kusurları ya da gelişim toksisitesigözlenmemiştir. Farelerde IL-12/23'e karşı analog bir antikor kullanılarak yapılan fertilité toksisite çalışmasında, dişi fertilité indeksleri üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

Hayvan çalışmalarında doz düzeyleri, psoriasis hastalarına uygulanması amaçlanan en yüksek eşdeğer dozdan yaklaşık 45 kat kadar daha yüksek olup, maymunlarda insanlarda gözlenenden 100 kat daha yüksek olan doruk serum konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır.

Kemirgen IL-12/23 p40 alt birimi ile çapraz tepkime verebilecek bir antikor için uygun modellerin olmaması nedeniyle ustekinumab ile karsinojenite çalışmaları yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

L-histidin

L-histidin monohidroklörür monohidrat

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik çalışması yapılmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

12 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için flakonu orijinal kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

STELARA, dış kısmı kaplı bir tıpa ile kapatılmış, tek kullanımlık flakon içerisinde (Tip 1 cam) steril çözeltilidir.

STELARA, 1 flakon içeren ambalajlar halinde sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

STELARA çalkalanmamalıdır. Flakondaki çözelti, subkutan uygulama öncesinde partikül halindeki maddeler veya renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Berrak, hafif opalesan, renksiz ila açık sarı arasında çözelti olup az miktarda küçük yarı saydam veya beyaz protein partikülü içerebilir. Bu görünüm, protein içeren çözeltilerde ortaya çıkabilecek bir durumdur. Çözeltide renk değişikliği, bulanıklaşma veya partiküllü yabancı maddeler görülmesi halinde ürün kullanılmamalıdır. Uygulamadan önce, STELARA'nın oda sıcaklığına gelmesi için (yaklaşık yarım saat) beklenmelidir. Uygulama için kapsamlı talimat Kullanma Talimatı'nda verilmiştir.

STELARA koruyucu madde içermediği için, flakonda ve enjektörde kalmış olan ürün kullanılmamalıdır. STELARA tek kullanımlık, steril bir flakon olarak tedarik edilir. Enjektör, iğne ve flakon asla tekrar kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

132/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 14.02.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ