

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 45 mg SC kullanıma hazır enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kullanıma hazır enjektör içindeki 0.5 mL enjeksiyonluk çözeltide:

Ustekinumab 45 mg

Yardımcı maddeler:

Sukroz 38 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

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

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Psoriasis

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

Psoriatik Artrit

STELARA non-biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç tedavisine (DMARD) alınan yanıtın yetersiz olduğu yetişkin hastalardaki aktif psoriatik artrit tedavisinde, tek başına ya da MTX ile kombine halde endikedir (*Bkz. Bölüm 5.1*).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

STELARA psoriasis ya da psoriatik artrit teşhis ve tedavisinde deneyimli bir hekimin kılavuzluğu ve gözetimi altında subkutan yoldan 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 2*).

Psoriatik artrit (PsA)

STELARA'nın önerilen dozu, 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. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda, alternatif olarak, 90 mg'lık dozlar kullanılabilir.

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

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 diğer özel önlemler için *Bölüm 6.6*'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

STELARA, bu hasta popülasyonunda araştırılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

STELARA, bu hasta popülasyonunda araştırılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda STELARA'nın güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir.

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

Enfeksiyonlar

Ustekinumab, enfeksiyon riskini arttırma 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 arttırma 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 immünoşupresan tedavi veya PUVA tedavisi bulunanlar olmak üzere bütün hastalar, melanom dışı deri kanseri açısından izlenmelidir (*Bkz. Bölüm 4.8*).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

Lateks duyarlılığı

Kullanıma hazır enjektörün, enjektör kısmındaki iğne başlığı kuru doğal lastikten (bir lateks türevi) üretilmekte olup latekse duyarlılığı olan bireylerde alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilmektedir.

Aşılar

Canlı viral veya canlı bakteriyel aşuların (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 enfeksiyon gelişimini 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 immünoşupresif 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 aşular uygulanabilir.

Uzun süreli STELARA tedavisi pnömokokkal polisakkarit veya tetanoz aşısına hümmoral 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. Psoriatik artrit çalışmalarında birlikte MTX kullanılmasının, STELARA'nın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür. Diğer immünosupresanlar ve STELARA'nın eşzamanlı olarak kullanılması veya diğer immünosupresif biyolojik ürünlerden STELARA'ya geçilmesi düşünüüyorsa 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:

Geriatrik 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 aşular 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. Eşzamanlı 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. Psoriatik artritli hastalarda ustekinumabın farmakokinetiği, birlikte MTX, non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) ve oral kortikosteroid kullanımından, ya da önceden anti-TNF α ajanları kullanılmış olmasından etkilenmemiştir.

In vitro bir çalışmanın sonuçları temelinde, CYP450 substratları ile eş-zamanlı STELARA kullanımında 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. Psoriatik artrit çalışmalarında birlikte MTX kullanılmasının, STELARA'nın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür (*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. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, ustekinumabın düşük seviyelerde sütle atıldığını göstermektedir. Ustekinumab için emzirme sonrası sistemik olarak emilip emilmediği bilinmemektedir. Ustekinumab'ın bebeklerin emzirilmesinde advers reaksiyon potansiyeli olduğundan, tedavi sırasında ve tedaviden sonra 15 haftaya kadar emzirmenin bırakılması veya STELARA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına 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 ve psoriatik artrit klinik çalışmalarının kontrollü dönemlerinde en yaygın görülen advers reaksiyonlar (>%5) nazofarenjit, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonu 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).

Advers reaksiyon listesi

Aşağıda belirtilen güvenlilik verileri, psoriasis ve/veya psoriatik artritli 4.135 hasta üzerinde yürütülen 7 kontrollü faz 2 ve 3 çalışmasındaki ustekinumab maruziyetini yansıtmaktadır. Bu hastalardan 3.256'sı en az 6 ay, 1.482'si en az 4 yıl ve 838'i en az 5 yıl süreyle ustekinumab kullanmıştır.

Aşağıdaki listede psoriasis ve psoriatik artrit 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 ciddiye derecelerine göre verilmektedir

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Dental enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Yaygın olmayan: Selülit, herpes zoster, viral üst solunum yolu enfeksiyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü, ürtiker dahil)

Seyrek: Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem dahil).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik (baş dönmesi), baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yüz felci

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Orofaringeal ağrı

Yaygın olmayan: Nazal konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı

Yaygın olmayan: Püstüler psoriasis, cilt pullanması (eksfolyasyon)

Seyrek: Eksfoliyatif dermatit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu 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, hematom, endurasyon, şişlik ve kaşıntı dahil)

Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklamalar

Enfeksiyonlar

Psoriasis ve/veya psoriatik artrit hastalarında yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon veya ciddi enfeksiyon oranları, plasebo ile tedavi edilen hastalardakine benzer bulunmuştur. Psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında yapılan klinik çalışmaların plasebo kontrollü periyodlarında, enfeksiyon oranı ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda hasta-yılı takip süresi başına 1.27, plasebo ile tedavi edilenlerde ise 1.17 olarak bulunmuştur. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların görülme oranı hasta-yılı takip süresi başına 0,01 (616 hasta-yılı takip süresinde 5 ciddi enfeksiyon), plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise 0,01 (287 hasta-yılı takip süresinde 4 ciddi enfeksiyon) olarak bulunmuştur (*Bkz. Bölüm 4.4*).

Psoriasis ve psoriatik artrit klinik çalışmalarının, 4.135 hastada 9.848 hasta-yılı takip süresini temsil eden kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde medyan izleme 1,1 yıldır (psoriasis çalışmalarında 3,2 yıl, psoriatik artrit çalışmalarında 1.0 yıl). Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon oranı hasta-yılı takip süresi başına 0,86 ve ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı hasta-yılı takip süresi başına 0,01 olarak bulunmuştur (9,848 hasta-yılı takip süresinde 107 ciddi enfeksiyon). Bildirilen ciddi enfeksiyonlar arasında divertikülit, selülit, pnömoni, apandisit, kolesistit ve sepsis bulunmaktaydı.

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

Maligniteler

Psoriasis ve psoriatik artrit klinik çalışmalarının plasebo kontrollü periyodlarında, melanom dışı deri kanseri haricindeki malignitelerin görülme sıklığı, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0,16 (615 hasta-yılı takip süresinde 1 hasta), plasebo ile tedavi edilenlerde ise 0,35 (287 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 0,65 (615 hasta-yılı takip süresinde 4 hasta), plasebo ile tedavi edilenlerde 0,70 (287 hasta-yılı takip süresinde 2 hasta) olarak bulunmuştur.

Psoriasis ve psoriatik artrit klinik çalışmalarının, 4.135 hastada 9.848 hasta-yılı takip süresini temsil eden kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde medyan izleme 1,1 yıldır (psoriasis çalışmalarında 3,2 yıl, psoriatik artrit çalışmalarında 1.0 yıl). Melanom dışı deri kanseri haricindeki maligniteler, 9.830 hasta-yılı takip süresinde 55 hastada bildirilmiştir (ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi için 0,56). Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen bu malignite insidansı, genel popülasyonda beklenene yakındır (standartlaştırılmış görülme sıklığı oranı = 0,92 [%95 güven aralığı: 0,69 – 1,20], 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 0,50 (9.815 hasta-yılı takip süresinde 49 hasta) olarak bulunmuştur (*Bkz. Bölüm 4.4*). Bazal hücreli ve skuamoz 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*).

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda ustekinumab ile tedavi edilen hastaların %8'inden daha azında ustekinumab'a karşı antikorlar gelişmiştir. Antikor gelişimi ile enjeksiyon bölgesi reaksiyonları arasında göze çarpan bir korelasyon gözlenmemiştir. Ustekinumab'a karşı antikor gelişen hastaların çoğunda nötralize edici antikorlar görülmüştür. Ustekinumab'a karşı

antikor gelişen hastalarda etkililik düşük olma eğilimi gösterse de, antikor pozitifliği klinik yanıtı engellememektedir.

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 olarak uygulanan 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 yüksek afinite ve özgünlükle bağlanan, tamamıyla insan IgG1κ monoklonal antikordur. Ustekinumab, insan IL-12 ve IL-23'ün bioaktivitesini, 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 ustekinumab'ın, IL-12 ve/veya IL-23 reseptörlerini taşıyan hücrelerin kompleman veya antikör aracılı sitotoksitelerine katkıda bulunması olası değildir. IL-12 ve IL-23, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunucu hücrelerin aktif formları tarafından salgılanan heterodimerik sitokinlerdir ve her iki sitokin de immün fonksiyonlarda yer alırlar. IL-12 ve IL-23, 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 ve psoriatik artrit gibi immün aracılı hastalıklarla ilişkilidir. Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün immün hücre aktivasyonuna katkıda bulunmalarını engellemektedir (örneğin; intraselüler sinyalizasyon ve sitokin sekresyonu gibi). Bu nedenle ustekinumab'ın psoriasis patolojisiyle ilgili olan sinyalizasyon ve sitokin kaskadlarını durdurduğuna inanılmaktadır.

Ustekinumabın gerek psoriasis gerekse psoriatik artritte klinik etkisini, IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt-ünitesine bağlanıp, bu hastalıkların patolojisinde merkezi bir yer oluşturan Th1 ve Th17 sitokin yolaklarını kesintiye uğratarak gösterdikleri düşünülmektedir.

Aşılama

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

Klinik etkililik

Plak psoriasis

Ustekinumabın etkililiği ve güvenliliği orta ile şiddetli plak tip psoriasis olan ve fototerapi veya sistemik tedaviye aday olan, 1.996 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 etkinlikleri karşılaştırmış, ve ustekinumab ile etanerceptin 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 1 ve Tablo 2'ye bakınız).

Tablo 1 : Psoriasis Çalışması 1 (PHOENIX 1) ve Psoriasis Çalışması 2 (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 2: 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 ustekinumab'ın 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 \geq %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.

Psoriyatik artrit (PsA)

Aktif PsA'i olan erişkin hastalarda, ustekinumabın bulgu ve semptomlar, fiziksel fonksiyon ve sağlığa ilişkin yaşam kalitesinde iyileşme gösterdiği ve periferik eklem hasarının ilerleme hızını azalttığı gösterilmiştir.

Ustekinumabın etkililik ve güvenliliği, non-steroid anti enflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ya da hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD) tedaviye rağmen aktif PsA'i (\geq 5 şiş eklem ve \geq 5 hassas eklem) olan hastaların yer aldığı iki randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, 927 hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki hastalar en az 6 aylık bir PsA tanısına sahiptiler. Bu çalışmalara kaydolan hastalarda, romatoid nodül belirtisi olmayan poliartiküler artrit (%39), periferik artritli spondilit (%28), asimetrik periferik artrit (%21), distal interfalangeal tutulum (%12) ve artrit mutilans (%0,5) dahil olmak üzere, PsA'in bütün alt-tipleri bulunmaktaydı. Her iki çalışmada da, hastaların sırasıyla %70 ve %40'tan fazlasında, başlangıç döneminde entezit ve daktilit bulunmaktaydı. Hastalar Hafta 0 ve 4'te subkütan yoldan ustekinumab 45 mg, 90 mg ya da plasebo tedavisi almak üzere randomize edildi ve bunu her 12 haftada bir (q12 h) doz uygulaması takip etti. Hastaların yaklaşık %50'si stabil dozlardaki (\leq 25 mg/hafta) MTX'a devam etti.

PsA Çalışması 1 (PSUMMIT I) ve PsA Çalışması 2 (PSUMMIT II)'de hastaların sırasıyla %80 ve %86'sı önceden DMARD'lar ile tedavi görmüştü. Çalışma 1'de anti-tümör nekroz faktörü (TNF) α ajanlarıyla önceden tedaviye izin verilmemişti. Çalışma 2'de hastaların büyük çoğunluğu (%58, n = 180) daha önceden bir veya daha fazla anti-TNF α ajanıyla tedavi edilmişti ve bunların %70'ten fazlası, çalışmanın herhangi bir yerinde, etkisizlik veya tolere edememe nedeniyle anti-TNF α tedavisini bırakmıştı.

Bulgu ve semptomlar

Ustekinumab tedavisi, 24. haftada, hastalık aktivitesi ölçümlerinde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler ile sonuçlandı. Birincil sonlanım noktası, 24. haftada Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 20 yanıtı elde edilen hastaların yüzdesiydi. Etkinliğe ilişkin önemli sonuçlar, aşağıda Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: Psoriatik Artrit Çalışması 1 (PSUMMIT I) ve Psoriatik Artrit Çalışması 2 (PSUMMIT II)'de 24. haftada klinik yanıt alınan hasta sayıları

	Psoriatik Artrit Çalışması I			Psoriatik Artrit Çalışması II		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Randomize edilen hasta sayısı	206	205	204	104	103	105
ACR 20 yanıtı N (%)	47 (%23)	87 (%42) ^a	101 (%50) ^a	21 (%20)	45 (%44) ^a	46 (%44) ^a
ACR 50 yanıtı N (%)	18 (%9)	51 (%25) ^a	57 (%28) ^a	7 (%7)	18 (%17) ^b	24 (%23) ^a
ACR 70 yanıtı N (%)	5 (%2)	25 (%12) ^a	29 (%14) ^a	3 (%3)	7 (%7) ^c	9 (%9) ^c
\geq %3 VYA'lı hasta sayısı ^d	146	145	149	80	80	81
PASI 75 yanıtı N (%)	16 (%11)	83 (%57) ^a	93 (%62) ^a	4 (%5)	41 (%51) ^a	45 (%56) ^a
PASI 90 yanıtı N (%)	4 (%3)	60 (%41) ^a	65 (%44) ^a	3 (%4)	24 (%30) ^a	36 (%44) ^a
Kombine PASI 75 ve ACR	8	40	62	2	24	31

20 yanıtı N (%)	(%5)	(%28) ^a	(%42) ^a	(%3)	(%30) ^a	(%38) ^a
≤ 100 kg'lık hasta sayısı	154	153	154	74	74	73
ACR 20 yanıtı N (%)	39 (%25)	67 (%44)	78 (%51)	17 (%23)	32 (%43)	34 (%47)
≥%3 VYA'lı hasta sayısı^d	105	105	111	54	58	57
PASI 75 yanıtı N (%)	14 (%13)	64 (%61)	73 (%66)	4 (%7)	31 (%53)	32 (%56)
> 100 kg'lık hasta sayısı	52	52	50	30	29	31
ACR 20 yanıtı N (%)	8 (%15)	20 (%38)	23 (%46)	4 (%13)	13 (%45)	12 (%39)
≥%3 VYA'lı hasta sayısı^d	41	40	38	26	22	24
PASI 75 yanıtı N (%)	2 (%5)	19 (%48)	20 (%53)	0	10 (%45)	13 (%54)

PBO: Plasebo, VYA: Vücut yüzey alanı

^a p<0,001

^b p<0,05

^c p = anlamlı değil

^d Başlangıç döneminde ≥%3 VYA psoriasis deri tutulumu gösteren hastaların sayısı

52. Haftadan (PsA Çalışması 1 ve 2) 100. Haftaya (PsA Çalışması 1) kadar ACR 20, 50 ve 70 yanıtları korundu veya iyileşmeye devam etti. PsA Çalışması 1'de, 100. Haftada ACR 20 yanıtı elde eden hastaların oranı 45 mg ve 90 mg için sırasıyla %57 ve %64 idi. PsA Çalışması 2'de, 52. Haftada ACR 20 yanıtı elde eden hastaların oranı 45 mg ve 90 mg için sırasıyla %47 ve %48 idi.

24. haftada ustekinumab gruplarında modifiye PsA yanıt kriterleri (PsARC) yanıtı elde edilen hastaların oranı da, plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha büyüktü. PsARC cevapları 52. Haftadan 100. Haftaya kadar devam etti. İlk prezentasyonlarında periferik artritle birlikte spondiliti olan hastalar arasında, ustekinumab ile tedavi edilenlerde plaseboya kıyasla daha büyük bir bölümü, 24. haftada Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) skorlarında %50 ve %70 iyileşme gösterdi.

Ustekinumab ile tedavi edilen gruplarda gözlenen yanıtlar, birlikte MTX alan ya da almayan hastalarda benzer düzeydeydi ve 52. Haftadan 100. Haftaya kadar korundu. Önceden anti-TNF α ajanlarıyla tedavi görmüş olan ve ustekinumab verilen hastalar 24. haftada, plasebo verilen hastalara oranla daha büyük bir yanıt elde ettiler (45 mg ve 90 mg için 24. haftada ACR 20 yanıtı, sırasıyla %37 ve %34; plasebo ile %15; $p < 0,05$) ve yanıtlar 52. Haftaya kadar devam etti.

Başlangıç döneminde entezit ve/veya daktiliti olan hastalar için, PsA Çalışması 1'de, 24. haftada entezit ve daktilit skorunda ustekinumab gruplarında plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. PsA Çalışması 2'de, ustekinumab 90 mg grubunda plaseboya kıyasla, 24. haftada entezit skorunda anlamlı ve daktilit skorunda nümerik bir iyileşme (istatistiksel olarak anlamlı olmayan) gözlemlendi. Entezit ve daktilit skorundaki iyileşmeler 52. Haftadan 100. Haftaya kadar devam etmiştir.

Radyografik Yanıt

El ve ayaklarda yapısal hasar, elin distal interfalanjiyal eklemlerinin ilave edilmesiyle PsA için modifiye edilmiş olan toplam van der Heijde-Sharp skorunda (vdH-S skoru), başlangıca göre değişim olarak ifade edilmiştir. PsA Çalışması 1 ve 2'ye katılan 927 hastaya ait verilerin birleştirildiği, önceden belirlenmiş entegre bir analiz gerçekleştirildi. Ustekinumab, toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre değişim ile ölçülen yapısal hasar ilerleme hızı bakımından plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (ortalama \pm SS skoru plasebo grubunda 0.97 ± 3.85 iken, ustekinumab 45 mg ve 90 mg gruplarında sırasıyla 0.40 ± 2.11 ($p < 0.05$) ve 0.39 ± 2.40 ($p < 0.001$) idi). Bu etkiyi PsA Çalışması 1 ortaya çıkarmıştı. Bu etkinin eşzamanlı MTX kullanımından bağımsız olarak gösterildiği ve 52. Haftadan (entegre analiz) 100. Haftaya (PsA Çalışması 1) kadar devam ettiği değerlendirilmiştir.

Fiziksel fonksiyonlar ve sağlığa ilişkin yaşam kalitesi

Ustekinumab ile tedavi edilen hastalar, 24. haftada, Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi (HAQ-DI) ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonlarda anlamlı iyileşme gösterdiler. HAQ-DI skorunda başlangıç dönemine göre klinik olarak anlamlı $\geq 0,3$ iyileşme sağlayan hastaların oranı da, plasebo ile karşılaştırıldığında, ustekinumab gruplarında anlamlı derecede

daha büyüktü. HAQ-DI skorunda başlangıca göre sağlanan iyileşme 52. Haftadan 100. haftaya kadar korundu. 24. haftada, ustekinumab gruplarında DLQI skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme vardı ve bu iyileşme 52. ve 100. haftalara kadar sürdürüldü. PsA Çalışması 2'de, 24. haftada, ustekinumab gruplarında Kronik Hastalık Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirme - Bitkinlik (FACIT-F) skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme vardı. Bitkinlik halinde klinik olarak anlamlı iyileşme ((FACIT-F'de 4 puan) sağlayan hastaların oranı da, plasebo ile karşılaştırıldığında, ustekinumab gruplarında anlamlı derecede daha büyüktü. FACIT skorlarındaki iyileşmeler 52. Haftaya kadar sürdürüldü.

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 aralığında olmuştur.

Biyotransformasyon:

Ustekinumabın metabolik yolağı kesin olarak bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Psoriasis hastalarında tek intravenöz uygulamayı takiben medyan sistemik klerens (KL) 1.99 mL/gün/kg ila 2.34 mL/gün/kg aralığında olmuştur. 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 sanal klerens (KL/F) ve sanal 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 olarak test edilen 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. 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. Psoriasis hastalarında 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 birikim gözlenmemiştir.

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 daha yüksek bulunmuştur. Dozlar arasında değerlendirme yapıldığında, 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 nitelikteydi. Psoriatik artritli hastalardan edinilen

verilerin kullanıldığı doğrulayıcı bir popülasyon farmakokinetik analizinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir.

Sigara/Alkol kullanımı:

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

İrk:

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

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 düzeylerindeki IL-12 ve/veya IL-23'ün, insan CYP450 enzim aktivitelerini etkilemediği 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 toksisitesi gözlenmiştir. 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 monohidroklorür monohidrat

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik çalışması yapılmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

STELARA, üzerinde paslanmaz çelikten yapılmış iğnesi takılı ve kuru doğal lastik (bir lateks türevi) içeren bir iğne başlığı bulunan, 1 mL'lik ve tek kullanımlık tip I cam enjektörün içinde steril bir çözelti olarak temin edilmektedir. Enjektör bir pasif emniyet muhafazası içerisine yerleştirilmiştir. STELARA, 1 adet kullanıma hazır enjektör içeren ambalajlar halinde sunulmaktadır.

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

STELARA çalkalanmamalıdır. Kullanıma hazır enjektöründeki 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 içermediğinden, enjektörde kalmış olan ürün kullanılmamalıdır. Stelera tek kullanımlık, steril bir enjektör olarak tedarik edilir.

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 Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti., Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak Keçeli Plaza No:13 Kavacık, Beykoz-İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

132/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ