

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 130 mg/26 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 26 mL flakon 130 mg ustekinumab içerir (her mL'de 5 mg ustekinumab).

Ustekinumab, interlökin (IL)-12/23 sitokinlerine yönelik, tamamen insan kaynaklı bir IgG1κ monoklonal antikorudur; kemirgen miyeloma hücre dizisinde, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir flakonda

EDTA disodyum tuzu dihidrat.... 0,54 mg içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre.

Çözelti, berrak, renksiz ila açık sarı arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Crohn Hastalığı

STELARA, konvansiyonel tedaviye veya bir TNFα antagonistine yeterli yanıt vermeyen, verdiği yanıt kaybolan veya bu tedavileri tolere edemeyen ya da bu tedavilere tıbbi kontrendikasyonları olan orta ile şiddetli aktif Crohn hastalığına sahip yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Ülseratif Kolit

STELARA, konvansiyonel ya da biyolojik bir tedaviye yeterli yanıt vermeyen, verdiği yanıt kaybolan veya bu tedavileri tolere edemeyen ya da bu tedavilere tıbbi kontrendikasyonları olan orta ile şiddetli aktif ülseratif koliti olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

STELARA, Crohn hastalığı veya ülseratif kolitin teşhis ve tedavisinde deneyimli hekimlerin yönlendirmesi ve gözetimi altında uygulanır. STELARA, yalnızca intravenöz indüksiyon dozu için kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit

STELARA tedavisi, vücut ağırlığı dikkate alınarak tek bir intravenöz dozla başlatılmalıdır. İnfüzyonluk çözelti, Tablo 1'de belirtilen sayıda 130 mg'lık STELARA flakonlarından oluşmalıdır. Hazırlama ve uygulamayla ilgili diğer özel önlemler için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Tablo 1: STELARA için ilk intravenöz dozlama

Dozlama sırasında hastanın vücut ağırlığı	Önerilen doz ^a	130 mg STELARA Flakonlarının Sayısı
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg ila ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Yaklaşık 6 mg/kg

İlk subkutan doz, intravenöz dozu takip eden 8. haftada verilmelidir. Daha sonra uygulanacak subkutan dozlama rejiminin pozolojisi için STELARA enjeksiyonluk çözelti (flakon) ve STELARA enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör KÜB Bölüm 4.2'ye bakınız.

Uygulama şekli:

STELARA 130 mg yalnızca intravenöz yoldan uygulanır. En az bir saat süreyle uygulanmalıdır. Tıbbi ürünün uygulanmadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'e bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

STELARA, bu hasta popülasyonunda araştırılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda Crohn hastalığının ya da ülseratif kolitin tedavisi için STELARA'nın güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

Geriatrik 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. Psoriasis hastalarında yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmada, STELARA alan hastalarda ciddi bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda tüberküloz reaktivasyonu dahil fırsatçı enfeksiyonlar, diğer fırsatçı bakteriyel enfeksiyonlar (atipik mikobakteri enfeksiyonu, listeria menenjit, lejyonella pnömonisi ve nokardiyoz dahil), fırsatçı mantar enfeksiyonları, fırsatçı viral enfeksiyonlar (herpes simpleks tip 2 (HSV-2) virüsünün neden olduğu ensefalit dahil) ve parazitik enfeksiyonlar (oküler toksoplazmozis dahil) bildirilmiştir.

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

Hastalara, herhangi bir enfeksiyona işaret eden bulgu veya 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. Psoriasis hastalarında yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmada, STELARA alan bazı hastalarda deri ve deri dışı maligniteler gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalıkları süresince diğer biyolojik ilaçlarla tedavi edilmiş psoriasis hastalarında malignite riski daha yüksek olabilir.

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, 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).

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda infüzyonla ilgili reaksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Pazarlama sonrası deneyimde infüzyona bağlı anafilaktik reaksiyonlar dahil infüzyonla ilgili ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir. Ciddi veya yaşamı tehdit eden bir reaksiyon gözlenirse uygun tedaviye başlanmalı ve ustekinumab kesilmelidir.

Respiratuar

Ustekinumab'ın 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.

Ustekinumab'ın kesilmesinden sonra ve bazı hastalarda kortikosteroidlerin uygulanması ile düzelme gözlenmiştir. Enfeksiyon ekarte edildiyse ve tanı doğrulandıysa, ustekinumab kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Kardiyovasküler olaylar

Pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmada STELARA'ya maruz kalan psoriasis hastalarında miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay dahil olmak üzere kardiyovasküler olaylar gözlemlenmiştir. STELARA ile tedavi sırasında kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri düzenli olarak değerlendirilmelidir.

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.

Intrauterin ustekinumaba maruz kalan bebeklere canlı aşıların (BCG aşısı gibi) uygulanması, doğumdan sonraki on iki ay boyunca veya bebeğin ustekinumab serum seviyeleri saptanamaz olana kadar önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6). Bebeğin ustekinumab serum seviyeleri saptanamayacak düzeydeyse ve bebek için net bir klinik fayda varsa canlı aşıların daha erken bir zamanda uygulanması düşünülebilir.

STELARA alan hastalara eş zamanlı olarak inaktive veya cansız aşılar uygulanabilir.

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

Eş zamanlı 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, beraberinde metotreksat (MTX) kullanılmasının STELARA'nın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit çalışmalarında, beraberinde immünosupresan veya kortikosteroid kullanılmasının STELARA'nın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür. Diğer immünosupresanlar ve STELARA'nın eşzamanlı olarak kullanılması düşünüüyorsa veya diğer immünosupresif biyolojik ürünlerden STELARA'ya geçiş yapılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İmmünoterapi

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

Ciddi deri rahatsızlıkları

Psoriasis hastalarında, ustekinumab tedavisinden sonra eksfoliyatif dermatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Plak psoriasis hastalarında, hastalığın doğal seyrinin bir parçası olarak, belirtileri klinik olarak eksfoliyatif dermatitten ayırt edilemeyebilen eritrodermik psoriasis ortaya çıkabilir. Hekimler psoriasis hastalarını izlerken eritrodermik psoriasis veya eksfoliyatif dermatit semptomları bakımından dikkatli olmalıdır. Bu semptomlar görüldüğünde uygun tedavi başlatılmalıdır. Bir ilaç reaksiyonundan şüphe edilmesi halinde, STELARA kesilmelidir.

Lupus ile ilişkili rahatsızlıklar

Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda kutanöz lupus eritematozus ve lupus benzeri sendrom

dahil olmak üzere lupus ile ilişkili rahatsızlık vakaları bildirilmiştir. Özellikle cildin güneşe maruz kalan bölgelerinde veya eklem ağrısının eşlik ettiği lezyonlar meydana gelirse, hasta derhal tıbbi yardım almalıdır. Lupusla ilişkili bir rahatsızlık teşhisi doğrulanırsa ustekinumab kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

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

Her 26 ml’lik STELARA flakonu, 0,54 mg EDTA disodyum tuzu dihidrat içerir. STELARA her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında sodyum içermez. Bununla birlikte STELARA, infüzyon için 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür çözeltisi içerisinde seyreltilir. Kontrollü bir sodyum diyeti olan hastalar için bu dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Polisorbat 80

STELARA, her doz biriminde 10.8 mg polisorbate 80 (E433) içermekte olup, bu da 0.40 mg/mL’ye eşdeğerdir. Polisorbitaler alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı aşılar STELARA ile eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Intrauterin ustekinumaba maruz kalan bebeklere canlı aşının (BCG aşısı gibi) uygulanması, doğumdan sonraki on iki ay boyunca veya bebeğin ustekinumab serum seviyeleri saptanamaz olana kadar önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6). Bebeğin ustekinumab serum seviyeleri saptanamayacak düzeydeyse ve bebek için net bir klinik fayda varsa canlı aşının daha erken bir zamanda uygulanması düşünülebilir.

Faz 3 çalışmalarının popülasyon farmakokinetik analizlerinde, 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 bulgusuna rastlanmamıştır. Bu analizde, çalışma döneminin en az % 90'ı süresince, en az 100 hasta (çalışma popülasyonunun >% 5'i) bu tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak tedavi edilmiştir. Ustekinumabın farmakokinetiği, psoriatik artrit, Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda ; birlikte MTX, non-steroidal antienflamatuar ilaç (NSAİİ), 6- merkaptopurin, azatioprin ve oral kortikosteroid kullanımından; psoriatik artrit ya da Crohn hastalarında önceden anti-TNF α ajanlar kullanılmış olmasından ya da ülseratif koliti olan hastalarda önceden biyolojik ilaçlar (i.e. anti-TNF α ajanlar ve/veya vedolizumab) kullanılmış olmasından etkilenmemiştir.

Aktif Crohn hastalığı olan bireylerde yapılan *in vitro* bir çalışmanın ve faz 1 çalışmasının 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. Psoriatik artrit çalışmalarında, beraberinde MTX kullanılmasının STELARA'nın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit çalışmalarında, beraberinde immünosupresan veya kortikosteroid 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 sonra kadar etkin doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

STELARA'ya maruziyet sonrası bilinen sonuçlara sahip prospektif olarak toplanan orta sayıda gebelikten elde edilen veriler (ilk trimesterde STELARA'ya maruz kalan 450'den fazla gebelik dahil), yenidoğanda majör konjenital malformasyon riskinin arttığını göstermemektedir.

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). Ancak, mevcut klinik çalışmalar sınırlıdır. Önlem olarak, STELARA'nın gebelik sırasında kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Ustekinumab plasentayı geçer ve gebelik sırasında ustekinumab ile tedavi edilen kadın hastalardan doğan bebeklerin serumunda saptanmıştır. Bunun klinik etkisi bilinmemektedir, ancak intrauterin ustekinumaba maruz kalan bebeklerde enfeksiyon riski doğumdan sonra artabilir.

Intrauterin ustekinumaba maruz kalan bebeklere canlı aşıların (BCG aşısı gibi) uygulanması, doğumdan sonraki on iki ay boyunca veya bebeğin ustekinumab serum seviyeleri saptanamaz olana kadar önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Bebeğin ustekinumab serum seviyeleri saptanamayacak düzeydeyse ve bebek için net bir klinik fayda varsa canlı aşıların daha erken bir zamanda uygulanması düşünülebilir.

Laktasyon dönemi

Yayınlanmış literatürden elde edilen sınırlı veriler, ustekinumab'ın insan sütüyle çok küçük miktarlarda atıldığını göstermektedir. Ustekinumabın 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 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 yetişkinlerde yürütülen psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı ve ülseratif kolit klinik çalışmalarının kontrollü dönemlerinde en yaygın görülen advers reaksiyonlar (>% 5)

nazofarenjit ve baş ağrısı olmuştur. Bu advers reaksiyonların çoğu hafif şiddette olarak değerlendirildi ve çalışma tedavisinin kesilmesini gerektirmedi. STELARA ile bildirilen en ciddi advers reaksiyon, anafilaksi dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Psoriasis, psoriatik artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan kişilerde genel güvenlik profili benzerlik göstermiştir.

Advers reaksiyon listesi

Aşağıda belirtilen güvenlik verileri, 6.710 yetişkin hasta (psoriasis ve/veya psoriatik artritli 4.135 hasta, Crohn hastalığı olan 1.749 hasta ve ülseratif koliti olan 826 hasta) üzerinde yürütülen 14 faz 2 ve faz 3 çalışmasındaki ustekinumab maruziyetini yansıtmaktadır. Bu verilere , psoriasis, psoriatik artrit, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit hastaları üzerinde yapılan klinik çalışmaların kontrollü ve kontrollü olmayan dönemlerinde en az 6 ay(4577 hasta) veya en az 1 sene (3.648 hasta) boyunca STELARA maruziyeti dahildir. Psoriasis, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit olan 2.194 hasta en az 4 yıl boyunca , hastalardan 1.148'inin psoriasis veya Crohn hastalığından dolayı en az 5 yıl boyunca STELARA'ya maruz kalmıştır

Tablo 2'de psoriasis, psoriatik artrit, Crohn ve ülseratif kolit hastalığı klinik çalışmalarının yanı sıra, pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers reaksiyonlar sunulmuştur. 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubu içerisinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecelerine göre verilmektedir.

Tablo 2: Advers reaksiyonların listesi

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık: Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, sinüzit Yaygın olmayan: Selülit, diş enfeksiyonları, herpes zoster, alt solunum yolu enfeksiyonu, viral üst solunum yolu enfeksiyonu, vulvovajinal mikotik enfeksiyon

Bağıışıklık 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 hastalıkları 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, hipersensitivite vaskülit Çok seyrek: Büllöz pemfigoid, kutanöz lupus eritematozus
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji, artralji Çok seyrek: Lupus benzeri sendrom
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	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, Crohn ve ülseratif kolit hastalarında yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon veya ciddi enfeksiyon oranları, plasebo ile tedavi edilen hastalardakine benzer bulunmuştur. Bu klinik çalışmaların plasebo kontrollü periyodlarında, enfeksiyon oranı ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda hasta-yılı takip süresi başına 1,36, plasebo ile tedavi edilenlerde ise 1,34 olarak bulunmuştur. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların görülme oranı hasta-yılı takip süresi başına 0,03 (930 hasta-yılı takip süresinde 30 ciddi enfeksiyon), plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise 0,03 (434 hasta-yılı takip süresinde 15 ciddi enfeksiyon) olarak bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Psoriasis, psoriatik artrit Crohn hastalığı ve ülseratif kolit klinik çalışmalarının, 6.710 hastada 15.227 hasta-yılı ustekinumab maruziyet süresini temsil eden kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde medyan takip süresi 1,2 yıldır (psoriatik hastalık çalışmalarında 1,7 yıl, psoriatik artrit çalışmalarında 1 yıl ve Crohn hastalığı çalışmalarında 0,6 yıl ve ülseratif kolit çalışmalarında 2,3 yıl). Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon oranı hasta-yılı takip süresi başına 0,85 ve ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı hasta-yılı takip süresi başına 0,02 olarak bulunmuştur (15.227 hasta-yılı takip süresinde 289 ciddi enfeksiyon). Bildirilen ciddi enfeksiyonlar arasında pnömoni, anal apse, selülit, divertikülit, gastroenterit ve viral enfeksiyonlar bulunmuştur.

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

Maligniteler

Psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı ve ülseratif kolit klinik çalışmalarının plasebo kontrollü periyodlarında, melanom dışı deri kanseri haricindeki malignitelerin görülme sıklığı, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0,11 iken (929 hasta-yılı takip süresinde 1 hasta), plasebo ile tedavi edilenlerde ise 0,23 (434 hasta-yılı takip süresinde 1 hasta) olarak bulunmuştur. Melanom dışı deri kanseri haricindeki malignitelerin görülme sıklığı, ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0,43 iken (929 hasta-yılı takip süresinde 4 hasta), plasebo ile tedavi edilenlerde ise 0,46 (433 hasta-yılı takip süresinde 2 hasta) olarak bulunmuştur.

Psoriasis, psoriatik artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit klinik çalışmalarının, 6.710 hastada 15.205 hasta-yılı ustekinumab maruziyet süresini temsil eden kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde medyan takip süresi 1,2 yıldır (psoriatik hastalık çalışmalarında 1,7 yıl, Crohn hastalığı çalışmalarında 0,6 yıl ve ülseratif kolit çalışmalarında 2,3 yıl). Melanom dışı deri kanseri haricindeki maligniteler, 15.205 hasta-yılı takip süresinde 76 hastada bildirilmiştir (ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi için 0,54). Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen bu malignite insidansı, genel popülasyonda beklenene yakındır (standartlaştırılmış görülme sıklığı oranı = 0,94 [% 95 güven aralığı: 0,73 – 1,8] yaşa, cinsiyete ve ırka göre ayarlanmış). Melanom dışı deri kanseri haricinde en sık gözlenen maligniteler prostat, melanom, kolorektal, ve meme kanserleri olmuştur. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda melanom dışı deri kanseri görülme sıklığı 100 hasta-yılı takip süresi başına 0,49’dur (15.165 hasta-yılı takip süresinde 69 hasta). Bazal hücreli ve skuamöz hücreli deri kanserli hastaların oranı (3:1), genel popülasyonda beklenen oran ile kıyaslanabilir niteliktedir (bkz. Bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları ve infüzyona bağlı reaksiyonlar

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit intravenöz indüksiyon çalışmalarında, tek intravenöz doz sonrasında hiçbir anafilaksi veya başka ciddi infüzyon reaksiyonu bildirilmemiştir. Bu çalışmalarda, plasebo ile tedavi edilen 785 hastanın % 2,2’si ve önerilen ustekinumab dozuyla tedavi edilen 790 hastanın % 1,9’u, infüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki bir saat içerisinde advers olay bildirmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde infüzyona karşı anafilaktik reaksiyonlar dahil infüzyonla ilgili ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

6 yaş ve üzerindeki plak psoriasisli pediyatrik hastalar

Ustekinumabın güvenliliği iki faz 3 çalışmasında orta ila şiddetli plak psoriasisli pediyatrik hastalarda araştırılmıştır. İlk çalışma 60 haftaya kadar tedavi edilen yaşları 12 ila 17 arasında değişen 110 hasta ve ikinci çalışma 56 haftaya kadar tedavi edilen yaşları 6 ila 11 arasında değişen 44 hastada yapılmıştır. Genel olarak, 1 yıla kadar güvenlilik verileriyle bu iki 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 veya 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 biyoaktivitesini, p40' ın immün hücre yüzeyinde eksprese olan IL-12Rβ1 reseptör proteinine bağlanmalarını 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, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi immün aracılı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

Ustekinumabın psoriasis, psoriatik artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte 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. CRP, çalışmanın uzatması sırasında değerlendirilmiş ve idame sırasında gözlemlenen azalmalar genellikle 252. haftaya kadar devam etmiştir.

Ülseratif kolit hastalarında ustekinumab ile tedavi, indüksiyon fazı sırasında CRP ve fekal kalprotektin dahil inflamatuvar markerlarda azalma ile sonuçlanmış ve bu, idame fazı boyunca ve çalışmanın 200. haftaya kadar uzatması boyunca devam etmiştir.

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 antikor cevabı göstermişlerdir. Benzer oranda yetişkin hastada koruyucu seviyede anti-pnömokokkal ve anti-tetanoz antikorları gelişmiş ve antikor titreleri STELARA ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur.

Klinik etkililik

Crohn Hastalığı

Ustekinumabın güvenlilik ve etkililiği orta ile şiddetli Crohn hastalığına sahip yetişkin hastalarla (Crohn Hastalığı Aktivite Endeksi [CDAI] skoru ≥ 220 ila ≤ 450) yürütülen üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Klinik geliştirme programı, toplamda 52 haftalık tedaviyi temsil eden 8 haftalık iki intravenöz indüksiyon çalışması (UNITI-1 ve UNITI-2) ile onları takip eden 44 haftalık bir subkutan randomize geri çekilme idame çalışmasından (IM-UNITI) oluşmuştur.

İndüksiyon çalışmalarına 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) hasta dahil edilmiştir. İndüksiyon çalışmalarının birincil sonlanım noktası, 6. hafta itibarıyla klinik yanıt vermeye devam eden (CDAI skorunda ≥ 100 puanlık azalma olarak tanımlanır) gönüllülerin oranıdır. Her iki çalışma için 8. haftaya kadar etkililik verileri toplanmış ve analiz edilmiştir. Eşzamanlı olarak oral kortikosteroid, immünomodülatör, aminosalisilat ve antibiyotik dozlarının alınmasına izin verilmiş

ve hastaların % 75'i bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir. Her iki çalışmada, hastalar 0. haftada tek intravenöz uygulama ile aşağıdakilerden birini alacak şekilde randomize edilmiştir: Önerilen yaklaşık 6 mg/kg'lık sıralı doz (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 1), sabit 130 mg'lık ustekinumab dozu veya plasebo.

UNITI-1 çalışmasında yer alan hastalar daha önce anti-TNF α tedavisini tolere edememiş veya bu tedavileri başarısız olan hastalardır. Hastaların yaklaşık % 48' i için daha önce aldıkları bir anti-TNF α tedavisi ve % 52'si için daha önce aldıkları iki veya üç anti-TNF α tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu çalışmada, hastaların % 29,1'i ilk yanıtı yeterince gösterememiş (primer yanıtı olmayan hastalar), % 69,4'ü yanıt verdiği halde daha sonra bu yanıt kaybolmuş (sekonder yanıtı olmayan hastalar) ve % 36,4'ü anti-TNF α tedavilerini tolere edememiştir.

UNITI-2 çalışmasında yer alan hastaların kortikosteroid ve immünomodülatör ilaçlar da dahil en az bir konvansiyonel tedavileri başarısız olmuş veya daha önce anti-TNF- α tedavisi almamış (% 68,6) ya da aldıkları anti-TNF α tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmamıştır (% 31,4).

Hem UNITI-1 hem de UNITI-2 çalışmasında, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, ustekinumab ile tedavi edilen gruptaki hastaların anlamlı ölçüde daha büyük bir bölümü klinik yanıt ve remisyon sergilemiştir (Tablo 3). Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda, klinik yanıt ve remisyon henüz 3. haftada anlamlı düzeye ulaşmış ve 8. haftaya kadar artmaya devam etmiştir. Bu indüksiyon çalışmalarında, etkililik 130 mg'lık doz grubuna kıyasla daha yüksek ve daha kalıcı olmuş ve bu nedenle önerilen intravenöz indüksiyon dozu sıralı dozlamadır.

Tablo 3: UNITI-1 ve UNITI 2 Çalışmalarında Klinik Yanıt ve Remisyon İndüksiyonu

	UNITI-1 *		UNITI-2 **	
	Plasebo N = 247	Önerilen ustekinumab dozu N = 249	Plasebo N = 209	Önerilen ustekinumab dozu N = 209
Klinik Remisyon, 8. hafta	18 (% 7,3)	52 (% 20,9) ^a	41 (% 19,6)	84 (% 40,2) ^a
Klinik Yanıt (100 puan), 6. hafta	53 (% 21,5)	84 (% 33,7) ^b	60 (% 28,7)	116 (% 55,5) ^a
Klinik Yanıt (100 puan), 8. hafta	50 (% 20,2)	94 (% 37,8) ^a	67 (% 32,1)	121 (% 57,9) ^a
70 Puanlık Yanıt, 3. hafta	67 (% 27,1)	101 (% 40,6) ^b	66 (% 31,6)	106 (% 50,7) ^a
70 Puanlık Yanıt, 6. hafta	75 (% 30,4)	109 (% 43,8) ^b	81 (% 38,8)	135 (% 64,6) ^a

Klinik remisyon CDAI skorunun < 150 olması durumu olarak tanımlanır; Klinik yanıt CDAI skorunda en az 100 puanlık azalma veya klinik remisyonda olma durumu şeklinde tanımlanır.
70 puanlık yanıt, CDAI skorunda en az 70 puanlık azalma olarak tanımlanır.

* Anti-TNF α başarısızlıkları

** Konvansiyonel tedavi başarısızlıkları

^a p < 0,001

^b p < 0,01

İdame çalışmasında (IM-UNITI); UNITI-1 ve UNITI-2 çalışmalarında ustekinumab ile indüksiyonun 8. haftasında 100 puanlık klinik yanıt sergileyen 388 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar, 8 haftada bir 90 mg ustekinumab veya 12 haftada bir 90 mg ustekinumab ile subkutan idame tedavisi ya da 44 hafta süreyle plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir (önerilen idame pozolojisi için bkz. STELARA enjeksiyonluk çözelti ve STELARA enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör Kısa Ürün Bilgisi, Bölüm 4.2).

44 hafta sonunda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, ustekinumab ile tedavi edilen gruptaki hastalar anlamlı ölçüde daha yüksek bir oranda klinik remisyonu ve yanıtı sürdürmüştür (bkz. Tablo 4).

Tablo 4: IM-UNITI Çalışmasında Klinik Yanıt ve Remisyonun İdamesi (44. hafta; indüksiyon dozu başlangıcından 52 hafta sonra)

	Plasebo* N = 131 [†]	8 haftada bir 90 mg ustekinumab N = 128 [†]	12 haftada bir 90 mg ustekinumab N = 129 [†]
Klinik Remisyon	% 36	% 53 ^a	% 49 ^b
Klinik Yanıt	% 44	% 59 ^b	% 58 ^b
Kortikosteroidsiz Klinik Remisyon	% 30	% 47 ^a	% 43 ^c
Klinik Remisyon:			
idame tedavisinin başında remisyonda olan hastalar	% 46 (36/79)	% 67 (52/78) ^a	% 56 (44/78)
CRD3002 çalışmasından katılan hastalar [‡]	% 44 (31/70)	% 63 (45/72) ^c	% 57 (41/72)
daha önce anti-TNF α tedavisi almamış hastalar	% 49 (25/51)	% 65 (34/52) ^c	% 57 (30/53)
CRD3001 çalışmasından katılan hastalar [§]	% 26 (16/61)	% 41 (23/56)	% 39 (22/57)

Klinik remisyon CDAI skorunun < 150 olması olarak tanımlanır; Klinik yanıt CDAI skorunda en az 100 puanlık azalma veya klinik remisyonda olma şeklinde tanımlanır

* Plasebo grubu, ustekinumab tedavisine yanıt vermiş olan ve idame tedavisinin başlangıcında plasebo grubuna atanan hastalardan oluşmuştur.

- † İdame tedavisinin başında ustekinumab tedavisine 100 puanlık klinik yanıt veren hastalar
‡ Anti-TNF α tedavisi değil, fakat konvansiyonel tedavisi başarısız olmuş hastalar
§ Anti-TNF α tedavisine dirençli olan veya bu tedaviyi tolere edemeyen hastalar
a $p < 0,01$
b $p < 0,05$
c nominal olarak anlamlı ($p < 0,05$)

IM-UNITI çalışmasında, 129 hastanın 29'u 12 haftada bir uygulanan ustekinumab tedavisine yanıt sürdüremediği için 8 haftada bir ustekinumab alacak şekilde doz ayarlaması yapılmasına izin verildi. Yanıtın kaybolması, CDAI skorunun ≥ 220 puan olması ve başlangıçtaki CDAI skoruna göre ≥ 100 puanlık artış olarak tanımlandı. Doz ayarlaması yapıldıktan 16 hafta sonra, bu hastaların % 41,4'ünde klinik remisyon elde edildi.

UNITI-1 ve UNITI-2 indüksiyon çalışmalarının 8. haftasında ustekinumab indüksiyonuna klinik yanıt göstermeyen hastalar (476 hasta), idame çalışmasının (IM-UNITI) randomize olmayan bölümüne alınarak, kendilerine 90 mg subkutan ustekinumab enjeksiyonu uygulandı. Sekiz hafta sonra, hastaların % 50,5'i klinik yanıt elde etti ve 8 haftada bir idame dozlarını almaya devam etti; idame dozlarını almaya devam eden hastaların çoğu 44. haftanın sonunda, ustekinumab indüksiyonuna ilk yanıt veren hastalara benzer oranlarda yanıt vermeyi sürdürdü (% 68,1) ve remisyon elde etti (% 50,2).

Ustekinumab indüksiyonuna yanıt verip idame çalışmasının başında plasebo grubuna randomize edilmiş olan 131 hastanın 51'inde daha sonra yanıt kaybolmuş ve bu hastalar 8 haftada bir subkutan yoldan 90 mg ustekinumab almıştır. Yanıtı kaybolup ustekinumab tedavisine geri dönen hastaların çoğunda indüksiyon infüzyonuna başladıktan sonraki 24 hafta içerisinde yeniden yanıt ve remisyon elde edildi. Bu 51 hastanın % 70,6'sı, ilk subkutan ustekinumab dozunu aldıktan 16 hafta sonra klinik yanıt sergilerken % 39,2'si klinik remisyon elde etti.

IM-UNITI çalışmasında, çalışmayı 44. haftaya kadar tamamlayan hastalar, çalışmanın devamında tedaviye devam etmek için uygundu. Çalışmanın devamına katılan ve ustekinumab ile tedavi edilen; TNF tedavisi ve konvansiyonel tedavi başarısız olmuş her iki grupta bulunan 567 hastanın, klinik remisyon ve yanıtları genellikle 252. haftaya kadar devam etmiştir.

Çalışmanın devamında, Crohn hastalarında 5 yıla kadar tedaviyle yeni güvenlik kaygıları belirlenmemiştir.

Endoskopi

Bir alt çalışmada, başlangıçta endoskopik hastalık aktivitesi uygun olan 252 hastada endoskopik mukoza görünümü değerlendirildi. Primer sonlanım noktası; 5 ileokolonik segmentte ülser varlığı/büyüklüğü, ülserlerle kaplı mukozal yüzeyin oranı, başka herhangi bir lezyondan etkilenen mukozal yüzeyin oranı ve daralma/striktür varlığı/tipi skorlarının birleşiminden oluşan Crohn Hastalığına yönelik Basitleştirilmiş Endoskopik Hastalık Şiddeti Skorunda (SES-CD) başlangıca göre meydana gelen değişimdi. 8. haftada, tek bir intravenöz indüksiyon dozundan sonra, SES-CD skorundaki değişim ustekinumab grubunda (n = 155, ortalama değişim = -2,8) plasebo grubundan (n = 97, ortalama değişim = -0,7, p = 0,012) daha büyüktü.

Fistül Yanıtı

Başlangıçta akıntılı fistülleri olan bir hasta alt grubunda (% 8,8; n = 26), ustekinumab ile tedavi edilen hastaların 12/15'i (% 80) 44 haftalık sürede fistül yanıtı (indüksiyon çalışmasının başlangıcına göre akıntılı fistül sayısında $\geq$ % 50 azalma olarak tanımlanır) elde ederken, plasebo alan hastaların 5/11'i (% 45,5) fistül yanıtı elde etmiştir.

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi IBDQ ve SF-36 anketleriyle değerlendirilmiştir. 8. haftada, ustekinumab alan hastalar plasebo alanlara kıyasla hem UNITI-1 hem de UNITI-2 çalışmalarının IBDQ toplam skoru ve SF-36 Mental Bileşen Özet Skorunda ve UNITI-2 çalışmasının SF-36 Fiziksel Bileşen Özet Skorunda istatistiksel olarak daha büyük ve klinik olarak anlamlı düzelmeler göstermiştir. Bu düzelmeler, plasebo ile karşılaştırıldığında, IM-UNITI çalışmasında 44. haftaya kadar ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda genel olarak daha iyi sürdürülmüştür. Sağlıkla ilişkili hayat kalitesindeki iyileşme, genellikle 252. haftanın sonuna kadar korunmuştur.

Ülseratif kolit

Ustekinumab'ın güvenilirlik ve etkililiği orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti olan yetişkin hastalarda (Mayo skoru 6 ila 12; Endoskopi alt skoru $\geq$ 2) gerçekleştirilen iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Klinik geliştirme programı; toplam olarak en az 52 haftalık tedaviyi temsil edecek şekilde, 16 haftaya kadar tedavi uygulanan bir intravenöz indüksiyon çalışması (UNIFI-I olarak adlandırılmaktadır) ve onu izleyen 44 haftalık subkütan randomize tedavi bırakma idame çalışmasından (UNIFI-M olarak adlandırılmaktadır)

oluşmaktadır.

UNIFI-I ve UNIFI-M için sunulan etkililik sonuçları, endoskopilerin merkezi incelemesine dayanmaktadır.

UNIFI-I çalışması 961 hasta içermiştir. İndüksiyon çalışmasının birincil sonlanım noktası, 8. haftada klinik remisyonda olan hastaların oranıydı. Hastalar 0. haftada yaklaşık 6 mg/kg'lık önerilen kademeli dozu (Bkz. Tablo 1, Bölüm 4.2), 130 mg'lık sabit ustekinumab dozunu ya da plaseboyu tek bir intravenöz uygulama şeklinde almak üzere randomize edilmiştir.

Eşzamanlı olarak oral kortikosteroid, immünomodülatör ve aminosalisilat dozlarının alınmasına izin verilmiş ve hastaların %90'ı bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir. Hastaların çalışmaya kaydolabilmesi için konvansiyonel tedavi (kortikosteroidler veya immünomodülatörler) ya da en az bir biyolojik tedavi (bir TNF α antagonisti ve/veya vedolizumab) başarısızlığı göstermiş olması gerekmektedir. Hastaların %49'u konvansiyonel tedavi başarısızlığı göstermiş, fakat biyolojik tedavi başarısızlığı göstermemiştir (bu hastaların %94'ü daha önce hiç biyolojik tedavi görmemiştir). Hastaların %51'i biyolojik tedavi başarısızlığı ya da intoleransı göstermiştir. Hastaların yaklaşık %50'si daha önce en az 1 anti-TNF α tedavi başarısızlığı (bu hastaların %48'si birincil yanıt vermeyen hastalardı) ve %17'si en az bir anti-TNF α tedavi ve vedolizumab ile tedavi başarısızlığı göstermiştir.

UNIFI-I çalışmasında, plasebo grubuna kıyasla ustekinumab ile tedavi gören gruptaki hastaların anlamlı derecede daha büyük bir bölümü 8. Haftada klinik remisyundaydı (Tablo 5). En erken planlı çalışma viziti olan 2. Hafta kadar erken bir sürede ve ondan sonraki her bir vizitte, plasebo ile tedavi gören hastalara kıyasla ustekinumab ile tedavi gören hastaların daha büyük bir bölümü rektal kanama yaşamamış ya da normal dışkı sıklığına ulaşmıştır. Parsiyel Mayo skoru ve semptomatik remisyon bakımından, ustekinumab ile plasebo arasında 2. Hafta kadar erken bir sürede anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.

Etkililik, belirli sonlanım noktalarında 130 mg doz grubuna kıyasla kademeli doz grubunda (6 mg/kg) daha yüksek olmuştur, bu nedenle intravenöz indüksiyon dozu olarak kademeli doz uygulaması önerilmektedir.

Tablo 5: UNIFI-I Çalışmasındaki Temel Etkililik Sonlanım Noktalarının Özeti (8. Hafta)

	Plasebo N = 319	Önerilen ustekinumab dozu[£] N = 322
Klinik Remisyon*	%5	%16 ^a
Konvansiyonel tedavi başarısızlığı gösteren, fakat biyolojik tedavi başarısızlığı göstermeyen hastalarda	%9 (15/158)	%19 (29/156) ^c
Biyolojik tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda [¥]	%1 (2/161)	%13 (21/166) ^b
Hem bir TNF hem vedolizumab tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda	%0 (0/47)	%10 (6/58) ^c
Klinik Yanıt[§]	%31	%62 ^a
Konvansiyonel tedavi başarısızlığı gösteren, fakat biyolojik tedavi başarısızlığı göstermeyen hastalarda	%35 (56/158)	%67 (104/156) ^b
Biyolojik tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda [¥]	%27 (44/161)	%57 (95/166) ^b
Hem bir TNF hem vedolizumab tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda	%28 (13/47)	%52 (30/58) ^c
Mukozal İyileşme[†]	%14	%27 ^a
Konvansiyonel tedavi başarısızlığı gösteren, fakat biyolojik tedavi başarısızlığı göstermeyen hastalarda	%21 (33/158)	%33 (52/156) ^c
Biyolojik tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda	%7 (11/161)	%21 (35/166) ^b
Semptomatik Remisyon[‡]	%23	%45 ^b
Semptomatik Remisyon + Mukozal İyileşme Kombinasyonu[‡]	%8	%21 ^b

[£] Tablo 1’de belirtilen vücut ağırlığına dayalı doz rejimi kullanılan ustekinumab infüzyon dozu.

* Klinik remisyon, 1’in altında alt skor içermeyen ≤ 2 puan Mayo skoru olarak tanımlanır.

§ Klinik yanıt, rektal kanama alt skorunda başlangıca göre ≥ 1 azalma ya da 0 veya 1 rektal kanama alt skorunun eşlik ettiği, Mayo skorunda başlangıca göre ≥ 30 oranında ve ≥ 3 puan azalma olarak tanımlanır.

¥ Bir TNF α antagonisti ve/veya vedolizumab.

† Mukozal iyileşme, Mayo endoskopik alt skoru = 0 ya da 1 olarak tanımlanır.

‡ Semptomatik remisyon, Mayo dışkı sıklığı alt skoru = 0 ya da 1 ve rektal kanama alt skoru = 0 olarak tanımlanır.

‡ Semptomatik remisyon + mukozal iyileşme kombinasyonu, dışkı sıklığı alt skoru = 0 ya da 1, rektal kanama alt skoru = 0 ve endoskopik alt skoru = 0 ya da 1 olarak tanımlanır.

^a $p < 0,001$

^b Nominal olarak anlamlı ($p < 0,001$)

^c Nominal olarak anlamlı ($p < 0,05$)

UNIFI-M çalışması, UNIFI-I çalışmasında tek IV ustekinumab uygulaması ile klinik yanıt elde eden 523 hastayı değerlendirmiştir. Hastalar, 8 haftada bir 90 mg ustekinumab, 12 haftada bir 90 mg ustekinumab ya da plasebo ile 44 hafta süreyle subkutan idame tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir (önerilen idame pozolojisi için bkz. STELARA Enjeksiyonluk çözelti (flakon) ve Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör KÜB, Bölüm 4.2).

44. Haftada, plasebo grubuna kıyasla ustekinumab ile tedavi gören grupların her ikisindeki hastaların anlamlı derecede daha büyük bölümü klinik remisyundaydı (Bkz. Tablo 6).

Tablo 6: UNIFI-M Çalışmasındaki Temel Etkililik Ölçümlerinin Özeti (44. hafta; indüksiyon dozuna başlandıktan 52 hafta sonra)

	Plasebo* N = 175	8 Haftada bir 90 mg ustekinumab N = 176	12 Haftada bir 90 mg ustekinumab N = 172
Klinik Remisyon**	%24	%44 ^a	%38 ^b
Konvansiyonel tedavi başarısızlığı gösteren, fakat biyolojik tedavi başarısızlığı göstermeyen hastalarda	%31 (27/87)	%48 (41/85) ^d	%49 (50/102) ^d
Biyolojik tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda [¥]	%17 (15/88)	%40 (36/91) ^c	%23 (16/70) ^d
Hem bir TNF hem vedolizumab tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda	%15 (4/27)	%33 (7/21) ^c	%23 (5/22) ^c
44. haftaya kadar Klinik Yanıtın Devam Etmesi [§]	%45	%71 ^a	%68 ^a
Konvansiyonel tedavi başarısızlığı gösteren, fakat biyolojik tedavi başarısızlığı göstermeyen hastalarda	%51 (44/87)	%78 (66/85) ^c	%77 (78/102) ^c
Biyolojik tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda [¥]	%39 (34/88)	%65 (59/91) ^c	%56 (39/70) ^d
Hem bir TNF hem vedolizumab tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda	%41 (11/27)	%67 (14/21) ^c	%50 (11/22) ^c
Mukozal İyileşme [†]	%29	%51 ^a	%44 ^b
44. haftaya kadar Klinik Remisyonun Devam Etmesi [£]	%38 (17/45)	%58 (22/38)	%65 (26/40) ^c
Kortikosteroidsiz Klinik Remisyon [€]	%23	%42 ^a	%38 ^b
Kalıcı Remisyon ^l	%35	%57 ^c	%48 ^d
Semptomatik Remisyon [‡]	%45	%68 ^c	%62 ^d
Semptomatik Remisyon + Mukozal İyileşme Kombinasyonu [↓]	%28	%48 ^c	%41 ^d

- * IV ustekinumaba yanıt sonrası.
- ** Klinik remisyon, 1'in altında alt skor içermeyen ≤ 2 puan Mayo skoru olarak tanımlanır.
- § Klinik yanıt, rektal kanama alt skorunda başlangıca göre ≥ 1 azalma ya da 0 veya 1 rektal kanama alt skorunun eşlik ettiği, Mayo skorunda başlangıca göre ≥ 30 oranında ve ≥ 3 puan azalma olarak tanımlanır.
- ¥ Bir TNF α antagonisti ve/veya vedolizumab.
- † Mukozal iyileşme, Mayo endoskopik alt skoru = 0 ya da 1 olarak tanımlanır.
- £ 44. Haftaya kadar klinik remisyonun devam etmesi, idame çalışmasının başlangıcında klinik remisyonunda olan hastalar arasında 44. Haftaya kadar klinik remisyonunda olan hastalar olarak tanımlanır.
- € Kortikosteroidsiz klinik remisyon, 44. Haftada klinik remisyonunda olan ve kortikosteroid almayan hastalar olarak tanımlanır.
- İ Kalıcı Remisyon, 44. Hafta öncesindeki tüm vizitlerin ≥ 80 'inde parsiyel Mayo remisyonu ve son vizitte (44. Hafta) parsiyel Mayo remisyonunda olan hastalar olarak tanımlanır.
- ‡ Semptomatik remisyon, Mayo dışkı sıklığı alt skoru = 0 ya da 1 ve rektal kanama alt skoru = 0 olarak tanımlanır.
- ‡ Semptomatik remisyon + mukozal iyileşme kombinasyonu, dışkı sıklığı alt skoru = 0 ya da 1, rektal kanama alt skoru = 0 ve endoskopik alt skoru = 0 ya da 1 olarak tanımlanır.
- a p < 0,001
- b p < 0,05
- c Nominal olarak anlamlı (p < 0,001)
- d Nominal olarak anlamlı (p < 0,05)
- e İstatistiksel olarak anlamlı değil

Ustekinumabın klinik yanıt, mukozal iyileşme ve klinik remisyon üzerindeki yararlı etkisi, indüksiyon ve idame çalışmalarında hem konvansiyonel tedavi başarısızlığı gösteren, fakat biyolojik tedavi başarısızlığı göstermeyen hastalarda hem de TNF α antagonisti tedavisine birincil yanıtsızlık gösteren hastalar da dâhil olmak üzere daha önce en az bir TNF α antagonisti ile tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda gözlenmiştir. Ayrıca indüksiyon çalışmasında, daha önce en az bir TNF α antagonisti ile tedavi başarısızlığı gösteren hastalarda da yararlı bir etki gözlenmiştir; fakat bu alt gruptaki hastaların sayısı, idame çalışması için bu gruptaki yararlı etki hakkında kesin sonuçlara varmak için çok küçüktür.

Ustekinumab İndüksiyon Tedavisine 16. Haftada Yanıt Veren Hastalar

UNIFI-I çalışmasının 8. haftasında yanıt vermeyen ustekinumab ile tedavi gören hastalara, 8. haftada 90 mg SC ustekinumab verilmiştir (hastaların %36'sı). Bu hastalar arasında, başlangıçta önerilen indüksiyon dozuna randomize edilen hastaların %9'u 16. Haftada klinik remisyon elde ederken, %58'i klinik yanıt elde etmiştir.

UNIFI-I çalışmasının 8. haftasında ustekinumab indüksiyon tedavisine klinik yanıt vermeyen, fakat 16. haftada yanıt veren hastalar (157 hasta), UNIFI-M çalışmasının randomize olmayan bölümüne girmiş ve 8 haftada bir idame dozu almaya devam etmiştir; bu hastaların çoğunluğu (%62) 44. haftada yanıtı devam ettirmiş ve %30'u remisyon elde etmiştir.

Çalışma Uzatması

UNIFI'de, çalışmayı 44. haftaya kadar tamamlayan hastalar, bu çalışmanın uzatma aşamasında

tedaviye devam etmeye hak kazanmıştır. Çalışmanın devamına katılan ve her 12 veya 8 haftada bir ustekinumab ile tedavi edilen 400 hasta arasında semptomatik remisyon, konvansiyonel tedavileri başarısız olan (fakat biyolojik tedavileri değil) hastalar ve hem anti-TNF tedavisinden hem vedolizomab tedavisinden başarısız olan hastalar için genellikle 200. haftaya kadar devam etmiştir. 4 yıl ustekinumab tedavisi alan ve 200. idame haftasında tam Mayo skoru kullanılarak değerlendirilen hastalar arasında sırasıyla %74,2 (69/93) ve %68,3 (41/60) mukozal iyileşme ve klinik remisyon elde edilmiştir.

457 hastayı (1289.9 kişi-yılı) kapsayan güvenlik analizi, 220 haftaya kadar takip edilmiştir ve 44. hafta ile 220. hafta arasındaki güvenlik profilinin, 44. haftaya kadar gözlemlenenle karşılaştırılabilir olduğu saptanmıştır

Ülseratif kolit hastalarında 4 yıla kadar tedavi ile bu çalışmanın uzantısında yeni güvenlilik endişeleri tespit edilmemiştir.

Endoskopik Normalleşme

Endoskopik normalleşme, Mayo endoskopik alt skoru = 0 olarak tanımlanmış ve UNIFI-I çalışmasında 8. hafta kadar erken bir sürede gözlenmiştir. UNIFI-M çalışmasının 44. haftasında, plasebo grubundaki hastaların %18'ine kıyasla, ustekinumab ile her 12 veya 8 haftada tedavi edilen hastaların sırasıyla %24'ünde ve %29'unda elde edilmiştir.

Histolojik ve Histo-Endoskopik Mukozal İyileşme

Histolojik iyileşme (kriptlerin %5'inden daha azında nötrofil infiltrasyonu, kript tahribatı yokluğu ve erozyon, ülserasyon ya da granülasyon dokusu yokluğu olarak tanımlanır), UNIFI-I çalışmasının 8. haftasında ve UNIFI-M çalışmasının 44. haftasında değerlendirilmiştir. 8. Haftada, tek bir intravenöz indüksiyon dozundan sonra plasebo grubuna (%22) kıyasla önerilen doz grubundaki hastaların anlamlı derecede daha büyük bir bölümü (%36) histolojik iyileşme elde etmiştir. 44. Haftada, plaseboya (%33) kıyasla 12 haftada bir (%54) ve 8 haftada bir (%59) ustekinumab gruplarında anlamlı derecede daha fazla hastanın histolojik iyileşme elde etmesiyle, bu etkinin devam ettiği gözlenmiştir.

Mukozal iyileşme ve histolojik iyileşme elde eden hastalar olarak tanımlanan histo-endoskopik mukozal iyileşme kombine sonlanım noktası, UNIFI-I çalışmasının 8. haftasında ve UNIFI-M çalışmasının 44. haftasında değerlendirilmiştir. Önerilen dozda ustekinumab verilen hastalar, 8.

Haftada histo-endoskopik mukozal iyileşme sonlanım noktasında plasebo grubuna (%9) kıyasla anlamlı düzeltilmeler göstermiştir (%18). 44. Haftada, plaseboya (%24) kıyasla 12 haftada bir (%39) ve 8 haftada bir (%46) ustekinumab gruplarında anlamlı derecede daha fazla hastanın histo-endoskopik mukozal iyileşme elde etmesiyle, bu etkinin devam ettiği gözlenmiştir.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi (IBDQ), SF-36 ve EuroQoL-5D (EQ-5D) anketleri ile değerlendirilmiştir.

UNIFI-I çalışmasının 8. haftasında, ustekinumab alan hastaların IBDQ toplam skoru, EQ-5D ve EQ-5D VAS ile SF-36 Mental Bileşen Özet Skoru ve SF-36 Fiziksel Bileşen Özet Skorunda plasebo grubuna kıyasla önemli derece daha fazla ve klinik açıdan anlamlı düzeltilmeler gözlenmiştir. Bu düzeltilmeler, UNIFI-M çalışmasında ustekinumab ile tedavi gören hastalarda 44. haftaya kadar devam etmiştir. IBDQ ve SF-36 ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesindeki iyileşme, genellikle 200. haftaya kadar olan uzatma sırasında devam etmiştir.

Ustekinumab alan hastalar, WPAI-GH anketi ile değerlendirilen iş üretkenliği ve faaliyetlerdeki bozulmada meydana gelen daha büyük azalmalar ile değerlendirildiği şekliyle, iş üretkenliğinde plasebo alan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla düzeltilme elde etmiştir.

Hastaneye yatışlar ve ülseratif kolit (ÜK) ile ilgili cerrahiler

UNIFI-I çalışmasının 8. haftasına kadar, ÜK hastalığı ile ilişkili hastaneye yatırılan hastaların oranları, plasebo grubuna (%4,4; 14/319) kıyasla önerilen ustekinumab doz grubundaki (%1,6; 5/322) hastalar için anlamlı derecede daha düşük olmuş ve plasebo grubundaki hastaların %0,6'sına (2/319) kıyasla önerilen indüksiyon dozunda ustekinumab alan hastaların hiçbirisi ÜK hastalığı ile ilgili bir cerrahi geçirmemiştir.

UNIFI-M çalışmasının 44. haftasına kadar, plasebo grubundaki hastalara (%5,7; 10/175) kıyasla karma ustekinumab grubundaki hastalarda (%2; 7/348) anlamlı derecede daha az sayıda ÜK ile ilgili hastaneye yatış gözlenmiştir. 44. haftaya kadar, plasebo grubundaki hastalara (%1,7; 3/175) kıyasla ustekinumab grubunda sayısal olarak daha az hasta (%0,6; 2/348) ÜK hastalığı ile ilgili cerrahi geçirmiştir.

İmmünojenisite

Ustekinumab tedavisi sırasında ustekinumab antikoru gelişebilir ve bunların çoğu nötralizan

antikorlardır. Anti-ustekinumab antikorlarının oluşumu Crohn ya da ülseratif kolit hastalarındaki ustekinumab klerensinin artmasıyla ilişkilidir. Azalmış etkinlik gözlemlenmemiştir. Anti-ustekinumab antikorlarının varlığı ile enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının ortaya çıkışı arasında belirgin bir ilişki yoktur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Önerilen intravenöz indüksiyon dozunu takiben, infüzyondan 1 saat sonra gözlenen ustekinumab doruk serum konsantrasyonu Crohn hastalarında 126,1 mcg/mL ve ülseratif kolit hastaların 127 µg/mL olmuştur.

Emilim:

I.V yol ile kullanıldığı için emilim söz konusu değildir.

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 klerens (KL) 1,99 ml/gün/kg ila 2,34 ml/gün/kg aralığında olmuştur. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, psoriasis ve/veya psoriatik artrit hastalarında ustekinumab'ın medyan yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 3 hafta olarak saptanmış, tüm psoriasis ve psoriatik artrit çalışmalarında 15 ila 32 gün arasında değişmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Ustekinumaba sistemik maruziyet (C_{maks} ve EAA), 0,09 mg/kg ila 4,5 mg/kg arasında değişen dozlar intravenöz yoldan tek seferde uygulandıktan sonra yaklaşık olarak dozla orantılı biçimde artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevi bozulmuş olan hastalara ilişkin farmakokinetik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer işlevi bozulmuş olan hastalara ilişkin farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik hastalarda intravenöz ustekinumab ile spesifik çalışmalar yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda intravenöz ustekinumab ile spesifik çalışmalar yürütülmemiştir.

Vücut ağırlığı / Cinsiyet / ırk:

Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan kişilerde vücut ağırlığı, serum albumin düzeyi, cinsiyet, ve ustekinumaba karşı antikör durumu ustekinumab klerensindeki değişkenliği etkilemiştir; dağılım hacmini etkileyen ana ortak değişken ise vücut ağırlığı olmuştur. Ayrıca, Crohn hastalığında; C-reaktif protein, TNF antagonisti başarısızlık durumu ve ırk (Asyalı olmak veya olmamak) klerensi etkilemiştir. Bu ortak değişkenlerin etkisi ilgili PK parametresinin tipi ya da referans değerinin $\pm\%20$ 'si içinde yer aldığından, bu ortak değişkenler için doz ayarı gerekmemektedir. İmmünomodülatörler ile birlikte kullanılması ustekinumabın dağılımına önemli bir etki yapmamıştır.

CYP450 enzimlerinin regülasyonu:

IL-12 veya IL-23 sitokinlerinin CYP450 enzimlerinin regülasyonu üzerindeki etkileri insan hepatositler kullanılarak bir *in vitro* çalışmada değerlendirilmiş ve 10 ng/mL düzeylerindeki IL-12 ve/veya IL-23'ün insan CYP450 enzim aktivitelerini (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 veya 3A4; bkz. Bölüm 4.5) değiştirmedeği saptanmıştır.

Ustekinumab'ın aktif Crohn hastalığı olan hastalarda (n=18) indüksiyon ve bakım dozlaması sonrasında sitokrom P450 enzim aktiviteleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, açık etiketli bir faz 1 ilaç etkileşim çalışması olan Çalışma CNT01275CRD1003 gerçekleştirilmiştir. Ustekinumab ile birlikte onaylı önerilen dozda kullanıldığında, kafein (CYP1A2 substratı), warfarin (CYP2C9 substratı), omeprazol (CYP2C19 substratı), dekstrometorfan (CYP2D6 substratı) veya midazolam (CYP3A substratı) maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 fertilite indeksleri üzerinde advers etkiler ne de doğum kusurları ya da gelişim toksisitesi gözlenmemiştir. Farelerde IL-12/23 sitokinlerine karşı analog bir antikor kullanılarak yapılan fertilite toksisite çalışmasında, dişi fertilite 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 doruk serum konsantrasyonları saptanmıştır.

Kemirgen IL-12/23 p40 proteinine çapraz tepkime vermeyecek bir antikor için uygun model olmaması nedeniyle ustekinumab ile karsinogenite çalışmaları yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

EDTA disodyum tuzu dihidrat (E385)

L-histidin

L-histidin monohidroklorür monohidrat

L-metiyonin

Polisorbat 80 (E433)

Sukroz

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik çalışması yapılmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. STELARA yalnızca % 0,9 (a/h) sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilmelidir. STELARA diğer tıbbi ürünlerle birlikte eşzamanlı olarak aynı intravenöz yoldan uygulanmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Dondurmayınız.

Işıktan koruyunuz.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 15-25°C arasındaki sıcaklıklarda 8 saat süreyle gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltme yöntemi mikrobiyal bulaşma riskini ortadan kaldırmıyorsa ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması durumunda, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

26 ml'lik çözelti, 1 adet kutuda, floro reçine lamineli, bütül kauçuk tıpalı, alüminyum kapüsonlu, propilen flip-off kapaklı, 30 ml'lik renksiz Tip I cam flakon içerisinde sunulmaktadır.

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

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

STELARA flakonu içerisindeki çözelti çalkalanmamalıdır. Çözelti, uygulama öncesinde partikül halindeki maddeler veya renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak, renksiz veya açık sarı renktedir. Çözeltide renk değişikliği, bulanıklaşma veya partiküllü yabancı maddeler görülmesi halinde ürün kullanılmamalıdır.

Seyreltme

STELARA konsantre infüzyonluk çözelti, bir sağlık uzmanı tarafından aseptik teknik kullanılarak seyreltilmeli ve hazırlanmalıdır.

1. Hastanın kilosuna göre dozu ve gerekli STELARA flakonlarının sayısını hesaplayın (bkz. Bölüm 4.2 Tablo 1). 26 ml'lik her bir STELARA flakonu 130 mg ustekinumab içerir. Yalnızca dolu STELARA flakonları kullanılmalıdır.
2. 250 ml'lik infüzyon torbasından, eklenecek olan STELARA hacmine eşit miktarda % 0,9 a/h sodyum klorür çözeltisi alıp atın (gerekli her bir STELARA flakonu için 26 mL sodyum klorür atılmalıdır; 2 flakon için 52 mL, 3 flakon için 78 mL, 4 flakon için 104 mL atılmalıdır).
3. Gerekli her bir STELARA flakonundan 26 mL alıp 250 ml'lik infüzyon torbasına ekleyin. İnfüzyon torbasındaki nihai hacim 250 mL olmalıdır. Yavaşça karıştırın.
4. Uygulama öncesinde seyreltilmiş çözeltiyi görsel olarak inceleyin. Gözle görülür opak partiküller, renk değişikliği veya yabancı partiküller varsa kullanmayın.
5. Seyreltilmiş çözeltiyi en az bir saat sürecek şekilde verin. Seyreltildikten sonra, infüzyon kabındaki çözeltinin infüzyonu, sekiz saat içerisinde tamamlanmalıdır.

6. Kullanılan infüzyon seti mutlaka in-line, steril, pirojenik olmayan, proteinlere bağlanma oranı düşük bir filtreye (por boyutu 0,2 mikrometre) sahip olmalıdır.
7. Flakonlar tek kullanımlıktır ve kullanılmamış tıbbi ürün yerel düzenlemelere uygun olarak bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2017/926

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi: 16.08.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ