

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STELARA 90 mg enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM Etkin madde:

1.0 ml enjeksiyonluk çözeltide:

Ustekinumab 90 mg

Yardımcı maddeler:

Sukroz 76 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

STELARA psoriasis teşhis ve tedavisinde deneyimli bir hekimin kılavuzluğu ve gözetimi altında subkutan yoldan uygulanır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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.

Uygulama şekli:

STELARA psoriasis teşhis ve tedavisinde deneyimli bir hekimin kılavuzluğu ve gözetimi altında 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:

Etkinlik ve güvenlik verilerinin eksikliğinden dolayı STELARA'nın 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Daha genç hastalarla kıyaslandığında, STELARA kullanan 65 yaş ve üzerindeki hastalarda etkinlik veya güvenlilikte bir fark gözlenmemiştir. Genelde yaşlı popülasyonda daha yüksek bir enfeksiyon insidansı söz konusu olduğundan, yaşlılar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar

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

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

STELARA tedavisine başlanmadan önce hastalar tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Aktif tüberkülozu olan hastalara STELARA verilmemelidir (*Bkz. Bölüm 4.3*). Gizli tüberküloz enfeksiyonunun tedavisine STELARA uygulanmadan önce

başlanmalıdır. Yeterli tedaviyi aldığı doğrulanamayan, gizli veya aktif tüberküloz öyküsü olan hastalarda STELARA kullanımına başlanmadan önce antitüberküloz tedavi de düşünülmelidir. STELARA alan hastalar, aktif tüberküloz bulgu ve belirtileri açısından tedavi süresince ve sonrasında yakından izlenmelidir.

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

Maligniteler

Ustekinumab gibi immünosupresanlar, malignite riskini artırma potansiyeline sahiptir. Klinik çalışmalarda, STELARA alan bazı hastalarda deri ve deri dışı maligniteler gelişmiştir (*Bkz.*

Bölüm 4.8).

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

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Pazarlama sonrası deneyimde anjiyoödem ve olası anafilaksi de dahil ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anaflaktik veya diğer ciddi alerjik reaksiyonların ortaya çıkması halinde, STELARA uygulanması derhal kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (*Bkz.*

Bölüm 4.8).

Aşılar

Canlı viral veya canlı bakteriyel aşıların (*Bacillus Calmette ve Guérin (BCG)* gibi) STELARA ile birlikte verilmemesi tavsiye edilmektedir. STELARA kullanan hastalarda canlı aşı uygulamasına bağlı enfeksiyon gelişimini gösteren veri yoktur. Hastanın evdeki yakınlarından

birisine canlı aşı uygulandığında yayılarak hastaya bulaşmaması konusunda dikkatli olunmalıdır. Kısa süre önce canlı viral veya canlı bakteriyel aşı yapılmış hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. 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, aşılama sonrası immünosupresif ilaçların eş zamanlı kullanımına ilişkin ek bilgi ve yönlendirme için söz konusu aşının Kısa Ürün Bilgileri'ne başvurmalıdır. STELARA alan hastalara eş zamanlı olarak inaktive veya cansız aşılar uygulanabilir.

Eş zamanlı immünosupresif tedavi

STELARA'nın, biyolojik ürünler de dahil olmak üzere, diğer immünosupresanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Diğer immünosupresanlar ve STELARA'nın eş zamanlı 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.

STELARA 76 mg sukroz içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Canlı aşılar STELARA ile eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır (*Bkz. Bölüm 4.4*).

STELARA'nın, biyolojik ürünler de dahil olmak kaydıyla, diğer immünosupresanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir (*Bkz. Bölüm 4.4*).

4.6. Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, ustekinumabın gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi bir önemli epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. 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*).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Ustekinumab'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. STELARA'nın gebe kadınlara uygulandığında fetüs için zararlı olma veya üreme yeteneğini etkileme olasılığının bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. STELARA gebe kadınlara, ancak yararın riske göre açıkça ağır bastığı durumlarda verilmelidir.

Önlem olarak, STELARA'nın gebelik sırasında kullanılmasından kaçınılmalıdır. Gebe kalma olasılığı olan kadınlar tedavi süresince ve tedaviden sonraki 15. haftaya kadar etkin doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Ustekinumab'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlarla üzerinde yapılan çalışmalar, Ustekinumab'ın 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 durdurulmayacağı/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve STELARA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

STELARA'nın gebe kadınlara uygulandığında üreme yeteneğini etkileme olasılığının bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri üzerine herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Klinik çalışmalarda bazı hastalarda baş dönmesi rapor edilmiştir. Hastalar, araç ya da ağır makine kullanımı öncesi STELARA'ya nasıl reaksiyon vereceklerini izlemelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

STELARA'ya en az 6 ay maruz kalan 1970 hasta, en az 1 yıl maruz kalan 1285 hasta ve en az 18 ay maruz kalan 373 hasta dahil olmak üzere 2266 hastada yapılan çalışmada aşağıda tanımlanan güvenlik verileri elde edilmiştir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

- Ciddi enfeksiyonlar
- Maligniteler

Ustekinumab kullanımına ilişkin klinik psoriasis çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde en yaygın görülen advers reaksiyonlar (>%10) nazofarenjit ve üst solunum yolu

enfeksiyonu olmuştur. Bu advers reaksiyonların çoğunun hafif olduğu ve çalışma ilacı ile tedavinin kesilmesini gerektirmediği gözlenmiştir.

Psoriasis klinik çalışmalarındaki advers reaksiyonlar aşağıda özetlenmiştir. 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Yaygın: Selülit, viral üst solunum yolu enfeksiyonu

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Faringolaringeal ağrı, nazal konjestiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde eritem

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, şişlik, kaşıntı, endürasyon, kanama, morarma ve iritasyon dahil)

Enfeksiyonlar

Psoriasis hastalarında yapılan kontrollü çalışmalarda, Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon veya ciddi enfeksiyon oranları, plasebo ile tedavi edilen hastalardakine benzer bulunmuştur. Psoriasis hastalarında yapılan klinik çalışmaların plasebo kontrollü periyodunda, enfeksiyon oranı Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda hasta-yılı takip süresi başına 1.39, plasebo ile tedavi edilenlerde ise 1.21 olarak bulunmuştur. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların görülme oranı hasta-yılı takip süresi başına 0.01 (407 hasta-yılı takip süresinde 5 ciddi enfeksiyon), plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise

0.02 (177 hasta-yılı takip süresinde 3 ciddi enfeksiyon) olarak bulunmuştur (*Bkz. Bölüm 4.4*).

Psoriasis klinik çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde, Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon oranı hasta-yılı takip süresi başına 1.24, Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı hasta-yılı takip süresi başına 0.01 olarak bulunmuş (2251 hasta-yılı takip süresinde 24 ciddi enfeksiyon) olup selülit, divertikülit, osteomiyelit, viral enfeksiyonlar, gastroenterit, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarını içeren ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

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

Maligniteler

Psoriasis klinik çalışmalarının plasebo kontrollü periyodunda, melanom dışı deri kanseri haricindeki malignitelerin görülme sıklığı, STELARA ile tedavi edilen hastalarda 100 hastayılı takip süresi başına 0.25 (406 hasta-yılı takip süresinde 1 hasta), plasebo ile tedavi edilenlerde ise 0.57 (177 hasta-yılı takip süresinde 1 hasta) olarak bulunmuştur. Melanom dışı deri kanseri görülme sıklığı, STELARA ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0.74 (406 hasta-yılı takip süresinde 3 hasta), plasebo ile tedavi edilenlerde 1.13 (176 hasta-yılı takip süresinde 2 hasta) olarak bulunmuştur.

Psoriasis klinik çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde, melanom dışı deri kanseri haricindeki malignitelerin görülme sıklığı Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0.36 (2249 hasta-yılı takip süresinde 8 hasta) olarak bulunmuş ve meme, kolon, baş ve boyun, böbrek, prostat ve tiroid kanserlerinin dahil olduğu maligniteler bildirilmiştir. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen malignite oranı, genel popülasyonda beklenene yakındır (standartlaştırılmış görülme sıklığı oranı= 0.68 [%95 güven aralığı: 0.29, 1.34]). Melanom dışı deri kanserlerinin görülme sıklığı Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı takip süresi başına 0.80 (2245 hasta-yılı takip süresinde 18 hasta) olarak bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Ustekinumab klinik çalışmalarında, deri döküntüsü ve ürtiker vakalarının her biri hastaların % 2'sinden azında gözlenmiştir.

İmmünojenisite

Ustekinumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %5'inde ustekinumab'a karşı antikorlar gelişmiş, bunlar genellikle düşük titreli olmuştur. Antikor gelişimi ile enjeksiyon bölgesi reaksiyonları arasında göze çarpan bir korelasyon gözlenmemiştir. Ustekinumab'a karşı antikor gelişen hastalarda etkinlik düşük olma eğilimi gösterse de, antikor pozitifliği klinik yanıtı engellememektedir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

Tablo 2'de yer alan advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki dönüşüm kullanılarak sıklığa* göre sıralanmıştır:

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 (izole raporlar dahil $< 1/10.000$)

Bağışıklık Sistemi Bozuklukları:

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü ve ürtiker dahil)

Seyrek: Ciddi alerjik reaksiyonlar (anjioödem dahil)

* Pazarlama sonrası advers reaksiyonların sıklığı klinik araştırma sırasında görülmüşse araştırmadan elde edilmiştir ya da advers reaksiyon görülmediyse yeterli tasarlanmış klinik çalışmalarda belli bir frekansın altında kaldığı tahmin edilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda tek seferde intravenöz olarak uygulanan 4.5 mg/kg'a kadar dozlar, doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın uygulanmıştır. Doz aşımı vakalarında, hastanın advers reaksiyonlara ya da etkilere ilişkin bulgu ve belirtiler açısından izlenmesi ve hastaya uygun semptomatik tedavinin zaman geçirilmeden uygulanması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İnterlökin inhibitörleri

ATC kodu: L04AC05

Etki mekanizması

Ustekinumab, insan sitokinleri IL-12 ve IL-23'deki ortak p40 protein altbirimine yüksek afinite ve özgünlükle bağlanan, tamamıyla insan IgG1κ monoklonal antikorudur. Ustekinumab, insan IL-12 ve IL-23'ün aktivitesini, bu sitokinlerin 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 IL23'e bağlanamaz. Bu nedenle Ustekinumab'ın, reseptör taşıyan hücrelerin kompleman veya antikor 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. IL-12 ve IL-23, doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivasyonuna ve

CD4+ T hücre farklılaşması ve aktivasyonuna katkıda bulunarak immün fonksiyona katılırlar. Ancak IL-12 ve IL-23'ün anormal regülasyonu psoriasis 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.

Klinik etkinlik

Ustekinumab'ın etkinliği ve güvenliliği orta ile şiddetli plak tip psoriasis olan; fototerapi veya sistemik tedaviye aday olan, 1996 hastanın katıldığı çok merkezli randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Ek olarak, randomize, kör denetçili, aktif kontrollü bir çalışma da; orta ile şiddetli plak tip psoriasis için tedavide 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)

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 Şiddet İndeksi 75 yanıtını sağlayan (başlangıca göre en az %75 PASI iyileşmesi), başlangıçta Ustekinumab'a 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)

Psoriasis Çalışması 2 (PHOENIX 2) 1230 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların %61'i ya 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)

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 değerlendirmiştir ve Ustekinumabın etanercepte olan etkinliğini karşılaştırıp Ustekinumabın güvenilirliğini değerlendirmiştir. Çalışmanın 12 haftalık aktif kontrollü kısmında, hastalar etanercept (haftada iki kez 50 mg), 0. ve 4. haftalarda 45 mg veya 90 mg Ustekinumab almaya randomize edilmiştir.

İlk iki çalışmada da hastalığın başlangıçtaki 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. Gönüllülerin yaklaşık üçte birinde (PHOENIX 1) ve dörtte birinde (PHOENIX 2) Psöriyatik Artrit (PsA) saptanmıştır. Benzer hastalık şiddeti Psoriasis

Çalışması 3’de 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 Çalışma 1 (PHOENIX 1) ve Psoriasis Çalışma 2 (PHOENIX 2)’de klinik yanıtın özeti

	12. Hafta (2 enjeksiyon)			28. Hafta (3 enjeksiyon)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis Çalışması 1					

Randomize edilen hastaların 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)
Psoriasis Çalışması 2					
Randomize edilen hastaların 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)

PBO: Plasebo ^aplaseboya göre 45 mg veya 90 mg için p<0.001. ^b PGA= Hekimin Global Değerlendirmesi

Tablo 2: Psoriasis Çalışması 3'te 12. haftada klinik yanıtın özeti

	Psoriasis Çalışması 3		
	Etanercept 24 enjeksiyon (haftada iki kez 50 mg)	Ustekinumab 2 enjeksiyon (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	80	76	155
N (%)	(%23)	(%36) ^a	(%45) ^a
Temizlenmiş veya minimal PGA N (%)	170 (%49)	136 (%65) ^a	245 (%71) ^a

^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. 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 ($p < 0.001$). 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.

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

Psoriasis Çalışması 1’de, 2. hafta ve 12. haftada plaseboya kıyasla her bir Ustekinumab tedavi grubunda DLQI’da başlangıçtan itibaren anlamlı olarak daha fazla iyileşmeler gösterilmiştir. İyileşme 28. haftaya kadar korunmuştur. Benzer şekilde, Psoriasis Çalışması 2’de, 4. hafta ve 12. haftada, 24. haftaya kadar korunan anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Psoriasis Çalışması 1’de, tırnak psoriasisinde (Tırnak Psoriasis Şiddeti 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.

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 Ustekinumab’ın medyan t_{maks} değerleri, sağlıklı gönüllülerde gözlenene yakın bulunmuştur.

Psoriasis hastalarında, tek subkutan uygulamayı takiben Ustekinumab’ın 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:

Ustekinumab'ın 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 hastalarında Ustekinumab'ın medyan yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 3 hafta olarak saptanmış, tüm psoriasis çalışmalarında 15 ila 32 gün arasında değişmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, psoriasis hastalarında görünür klerens (KL/F) ve görünür dağılım hacmi (V/F) sırasıyla 0.465 L/gün ve 15.7 L olarak bulunmuştur. Ustekinumab'ın KL/F değeri cinsiyetten etkilenmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi, Ustekinumab'a 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 ile 4,5 mg/kg arasındaki dozların tek intravenöz uygulanmasını veya yaklaşık 24 ile 240 mg arasındaki dozların subkutan olarak uygulanmasını takiben Ustekinumab'a 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 Ustekinumab'ın 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. Medyan kararlı durum vadi konsantrasyonu 0.21 µg/mL ila 0.26 µg/mL (45 mg) ve 0.47 µg/mL ila 0.49 µg/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:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, vücut ağırlığının Ustekinumab'ın 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 vadi serum konsantrasyonları, 45 mg grubundaki vücut ağırlığı düşük (≤ 100 kg) hastalarinkine yakın bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Renal yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Karaciğer Yetmezliği:

Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

Sigara/Alkol kullanımı:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakoloji 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 gözlenmemiştir. Farelerde IL12/23'e

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 olan doruk serum konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır. Kemirgen IL-12/23 p40 altbirimi ile çapraz tepkime verebilecek bir antikor için uygun modellerin olmaması nedeniyle ustekinumab ile karsinogenite çalışmaları yürütülememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

L-histidin

L-histidin monohidroklörür monohidrat

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik çalışması yapılmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

12 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

STELARA, 1 flakon içeren ambalajlar halinde sunulmaktadır.

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

STELARA çalkalanmamalıdır. Flakondaki çözelti, subkutan uygulama öncesinde partikül halindeki maddeler veya renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak, hafif opalesan, renksiz ile açık sarı arasında çözelti ve az miktarda küçük yarı saydam veya beyaz protein partikülü içerebilir. Bu görünüm, protein içeren çözeltilerde rastlanabilecek bir durumdur. Çözeltide renk değişikliği, bulanıklaşma veya partiküllü yabancı maddeler görülmesi halinde ürün kullanılmamalıdır. STELARA koruyucu madde içermediğinden, flakonda kalmış olan ürün kullanılmamalıdır. Uygulamadan önce, STELARA'nın oda sıcaklığına gelmesi için (yaklaşık yarım saat) beklenmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti. Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810
Kavacık/Beykoz/İstanbul
Tel: 0 216 538 20 00
Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

132/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2011 Ruhsat
yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ