KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

STEQEYMA 90 mg/1 ml Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kullanıma hazır enjektör içindeki 1 ml enjeksiyonluk çözeltide:
Ustekinumab 90 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

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

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti
Berrak ila hafif opalesan, renksiz ila açık sarı arasında çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Plak Tip Psoriasis

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

Pediyatrik Plak Psoriasis

STEQEYMA, siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedavilere yeterli yanıt vermeyen, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen 6 yaş ve üzeri çocuk ve adolesanlarda orta ile şiddetli derece plak tip psoriasis tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Psoriatik Artrit

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

Crohn Hastalığı

STEQEYMA, 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Plak psoriasis

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

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

Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda:

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

Psoriatik artrit (PsA)

STEQEYMA'nın önerilen dozu, subkutan yolla uygulanan 45 mg'lık ilk dozu takiben 4 hafta sonra 45 mg'lık ikinci bir doz ve bunun ardından her 12 haftada bir olmak üzere 45 mg'lık dozlardır. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda, alternatif olarak, 90 mg'lık dozlar kullanılabilir.

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

Pediyatrik plak tipi psoriasis (6 yaş ve üstü)

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

Tablo 1: Pediyatrik psoriasis için önerilen STEQEYMA dozu

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

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

Tablo 2: <60 kg pediyatrik psoriasis hastaları için STEQEYMA enjeksiyon hacimleri

Doz uygulaması sırasındaki vücut ağırlığı (kg)	Doz (mg)	Enjeksiyon hacmi (ml)
15	11,3	0,12
16	12	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18	0,2
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24	0,27

33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27	0,3
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36	0,4
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Crohn Hastalığı

STEQEYMA tedavisi, tek bir intravenöz dozla başlatılmalıdır. Intravenöz dozajlama rejimi için, STEQEYMA 130 mg/26 ml İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre isimli ürünümüzün KÜB Bölüm 4.2 kısmına bakınız.

İlk STEQEYMA 90 mg Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör subkutan dozu, intravenöz dozu takip eden 8. haftada verilmelidir. Bundan sonra, her 12 haftada bir doz önerilir.

İlk subkutan dozdan 8 hafta sonra yeterli yanıt veremeyen hastalar, bu sırada ikinci bir subkutan doz alabilirler (bkz. Bölüm 5.1).

Her 12 haftada bir dozda yanıtını kaybeden hastalar, dozlama sıklığının her 8 haftaya bir artışında fayda sağlayabilirler (bkz. Bölüm 5.1, Bölüm 5.2).

Hastalar daha sonra klinik karara göre her 8 haftada bir veya 12 haftada bir dozlandırılabilir (bkz. Bölüm 5.1).

IV indüksiyon dozundan 16 hafta sonra veya 8 haftalık idame dozuna geçişten 16 hafta sonra terapötik fayda belirtisi göstermeyen hastalarda tedavinin bırakılması değerlendirilmelidir.

İmmünmodülatörler ve/veya kortikosteroidler STEQEYMA ile tedavi sırasında kullanılmaya devam edilebilir. STEQEYMA tedavisine cevap veren hastalarda, standart bakıma uygun olarak kortikosteroidler azaltılabilir veya kesilebilir.

Crohn hastalığında eğer tedavi yarıda kesilirse, her 8 haftada bir subkutan doz uygulamasıyla tedavinin başlaması güvenli ve etkilidir.

Uygulama şekli:
STEQEYMA 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 STEQEYMA'yı kendi kendine enjekte edebilir. Ancak, hekim hastaların uygun şekilde takibini sağlamalıdır. Hastalara, Kullanma Talimatı'ndaki uygulama şekline uygun olarak STEQEYMA'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/Karaciğer yetmezliği:
Ustekinumab, bu hasta popülasyonunda araştırılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Ustekinumabın etkililik ve güvenliliği psoriasis hastalığı için 6 yaşın altındaki çocuklarda, psoriatik artrit için 18 yaşın altındaki çocuklarda araştırılmamıştır. 18 yaşından küçük çocuklarda Crohn hastalığı tedavisi için ustekinumab kullanımı önerilmemektedir.

Yaşlılar:
Yaşlı hastalarda (≥65 yaş) 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 arttırma ve gizli enfeksiyonları yeniden aktive etme potansiyeli taşıyabilir. Psoriasis hastalarında yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmada, ustekinumab 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 menenjiti, 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 STEQEYMA kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

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

Maligniteler

Ustekinumab gibi immünsupresanlar, malignite riskini arttırma potansiyeline sahiptir. Psoriasis hastalarında yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmada, ustekinumab 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 ustekinumab kullanırken malignite gelişen hastalarda tedavinin devam ettirildiği herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Bu nedenle bu hastalarda STEQEYMA kullanımı düşünüldüğünde gerekli önlemler alınmalıdır.

Özellikle 60 yaş üzerindeki hastalar, öyküsünde uzun süreli immünsupresan 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, STEQEYMA uygulanması derhal kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Respiratuar

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

Kardiyovasküler olaylar

Pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmada ustekinumaba maruz kalan psoriasis hastalarında

miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay dahil olmak üzere kardiyovasküler olaylar gözlemlenmiştir. STEQEYMA ile tedavi sırasında kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Aşılar

Canlı viral veya canlı bakteriyel aşıların (Bacillus Calmette ve Guérin (BCG) gibi) STEQEYMA ile birlikte verilmemesi tavsiye edilmektedir. Kısa süre önce canlı viral veya canlı bakteriyel aşı yapılmış hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. Ustekinumab kullanan hastalarda canlı aşı uygulamasına bağlı enfeksiyonun sekonder bulaşını gösteren veri yoktur. Canlı viral veya canlı bakteriyel aşılama, STEQEYMA tedavisi son dozundan en az 15 hafta sonra uygulanmalıdır. Aşılamadan en az 2 hafta sonra STEQEYMA ile tedaviye devam edilebilir. Reçeteyi yazan hekim, belirli bir aşı için ve aşılama sonrası immünsupresif ilaçların eşzamanlı kullanımına ilişkin ek bilgi ve yönlendirme için söz konusu aşının Kısa Ürün Bilgileri'ne başvurmalıdır.

İntrauterin 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.

STEQEYMA alan hastalara eş zamanlı olarak inaktive veya cansız aşılar uygulanabilir.
Uzun süreli ustekinumab tedavisi pnömokokkal polisakkarit veya tetanoz aşısına hümoral immün cevabı baskılamaz (bkz. Bölüm 5.1).

Eş zamanlı immünsupresif tedavi

Psoriasis çalışmalarında ustekinumabın, biyolojik ürünler de dahil olmak üzere, immünsupresanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Psoriatik artrit çalışmalarında birlikte MTX kullanılmasının, ustekinumabın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit çalışmalarında, beraberinde immünsupresan veya kortikosteroid kullanılmasının ustekinumabın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür. Diğer immünsupresanlar ve STEQEYMA'nın eş zamanlı olarak kullanılması veya diğer immünsupresif biyolojik ürünlerden STEQEYMA'ya geçilmesi düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İmmünterapi

Ustekinumab alerji immünterapisi alan hastalarda değerlendirilmemiştir. Ustekinumabın bu tedaviyi etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

Ciddi deri hastalıkları

Psoriasisi olan hastalarda ustekinumab tedavisini takiben eksfoliyatif dermatit raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Plak psoriasisi olan hastalarda, hastalığın doğal seyrinin parçası olarak, eksfoliyatif dermatitin klinik olarak ayırt edilemeyebilen belirtileri ile birlikte eritrodermik psoriasis gelişebilir. Hastanın psoriasisinin takibinin parçası olarak, hekimler eritrodermik psoriasis veya eksfoliyatif dermatit belirtileri konusunda dikkatli olmalıdır. Eğer bu belirtiler meydana gelirse, uygun tedaviye başlanmalıdır. Eğer ilaç reaksiyonu şüphesi varsa, STEQEYMA tedavisi 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 popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yaşlılar:

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

Bilinen etkisi olan yardımcı maddeler

Polisorbat 80

STEQEYMA, her dozunda 0,04 mg (90 mg/1 ml) veya 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbat 80 (E433) içermektedir ve bu da 0,04 mg/ml'ye eşdeğerdir. Polisorbatlar alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı aşılar STEQEYMA ile eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

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 4.6). Bebeğin ustekinumab serum seviyeleri saptanamayacak düzeydeyse ve bebek için net bir klinik fayda varsa canlı aşıların daha erken bir zamanda uygulanması düşünülebilir.

Faz 3 çalışmalarının popülasyon farmakokinetik analizinde, psoriasisli hastalarda en sık kullanılan eş zamanlı tıbbi ürünlerin (parasetamol, ibuprofen, asetilsalisilik asit, metformin, atorvastatin, levotiroksin dahil) ustekinumabın farmakokinetiği üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Eş zamanlı olarak uygulanan bu tıbbi ürünler ile herhangi bir etkileşim belirtisi görülmemiştir. Bu analizde, tedavi edilen en az 100 hastaya (çalışılan popülasyonun % 5'inden fazlası) çalışma döneminin en az % 90'ı süresince bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı uygulanması temel alınmıştır. Ustekinumabın farmakokinetiği psoriatik artrit, Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda, birlikte MTX, non-steroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİİ), 6-merkaptopurin, azatioprin ve oral kortikosteroid kullanımından; psoriatik artrit veya Crohn hastalarında önceden anti-TNFα ajanları kullanılmış olmasından ya da ülseratif koliti olan hastalarda önceden biyolojik ilaçlar (i.e. anti-TNFα 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 ustekinumabın, biyolojik ürünler de dahil olmak üzere, immünsupresanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Psoriatik artrit çalışmalarında birlikte MTX kullanılmasının, ustekinumabın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit çalışmalarında, beraberinde immünsupresan veya kortikosteroid kullanılmasının ustekinumabın etkililik ve güvenliliğini etkilemediği görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Ustekinumaba maruziyet sonrası bilinen sonuçlara sahip prospektif olarak toplanan orta sayıda gebelikten elde edilen veriler (ilk trimesterde ustekinumaba 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, STEQEYMA'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.

İntrauterin 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, ustekinumabın 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 STEQEYMA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve STEQEYMA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ustekinumabın insanlarda üreme yeteneği üzerine olan etkisi değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Ustekinumab ile yürütülen klinik çalışmaların kontrollü dönemlerinde en yaygın görülen advers reaksiyonlar nazofarenjit (ustekinumab ile tedavi edilen hastaların %6,9'unda, plasebo hastalarının %5,4'ünde görülmüştür) ve baş ağrısıdır (ustekinumab ile tedavi edilen hastaların %7'sinde, plasebo hastalarının %5,2'sinde görülmüştür). Ustekinumab ile bildirilen en ciddi advers reaksiyon, anaflaksi dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Psoriasis, psoriatik artrit, Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda genel güvenlilik profili benzerlik göstermiştir.

Advers reaksiyon listesi

Aşağıda belirtilen güvenlilik 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 (4.577 hasta) veya en az 1 sene (3.648 hasta) boyunca ustekinumab maruziyeti dahildir. Psoriasis, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit olan 2.194 hasta en az 4 yıl boyunca ustekinumaba maruz kalırken, 1.148 psoriasis veya Crohn hastası en az 5 yıl boyunca ustekinumaba maruz kalmıştır.

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

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 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 3: 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
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü, ürtiker dahil) Seyrek: Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem dahil)
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın olmayan: Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: Sersemlik (baş dönmesi), baş ağrısı Yaygın olmayan: Yüz felci
Solunum, göğüs 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: Eksfolyatif dermatit, hipersensitivite vasküliti 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, hematom, 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 bölümlerinde medyan izleme 1,2 yıldır (psoriatik hastalık çalışmalarında 1,7 yıl, 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 bulunmaktaydı.

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

Maligniteler

Psoriasis, psoriatik artrit, 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 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 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 bölümlerinde medyan izleme 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 0,5). Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen bu malignite insidansı, genel popülasyonda beklenene yakındır (standartlaştırılmış görülme sıklığı oranı = 0,94 [% 95 güven aralığı: 0,73 – 1,18], 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 0,46'dır (15.165 hasta-yılı takip süresinde 69 hasta). Bazal hücreli ve skuamoz hücreli deri kanserli hastaların oranı (3:1), genel popülasyonda beklenen oran ile kıyaslanabilir nitelikteydi (bkz. Bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

6 yaş ve üzerindeki plak psoriasisli pediyatrik hastalar

Ustekinumabın güvenliliği orta ile şiddetli derece plak tip psoriasis pediyatrik hastalarında iki faz 3 çalışması ile araştırılmıştır. İlk çalışma yaşları 12 ila 17 arasında değişen 110 hasta ile 60 hafta ve ikinci çalışma yaşları 6 ila 11 arasında değişen 44 hasta ile 56 haftadır. Genel olarak, güvenlik verileri 1 yıla kadar olan 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

STEQEYMA biyobenzer tıbbi üründür.

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, immün hücre yüzeyinde eksprese olan IL-12Rβ1 reseptör proteinine p40'ın bağlanmasını engelleyerek inhibe eder. Ustekinumab, önceden IL-12Rβ1 hücre yüzey reseptörlerine bağlanmış olan IL-12 veya IL-23'e bağlanamaz. Bu nedenle ustekinumabın, IL-12 ve/veya IL-23 reseptörlerini taşıyan hücrelerin kompleman veya antikor aracılı sitotoksisitelerine katkıda bulunması olası değildir. IL-12 ve IL-23, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunucu hücrelerin aktive edilmiş formları tarafından salgılanan heterodimerik sitokinlerdir ve her iki sitokin de immün fonksiyonlarda yer alır. IL-12, doğal öldürücü (NK) hücreleri stimüle eder ve CD4+ T hücrelerinin T yardımcı 1 (Th1) fenotipine farklılaşmasını yönlendirir. IL-23, T yardımcı 17 (Th17) yolağını indükler. Ancak IL-12 ve IL-23'ün anormal regülasyonu, psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı gibi immün aracılı hastalıklarla ilişkilidir.

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

Crohn hastalarında, ustekinumab tedavisi indüksiyon fazı sırasında C-Reaktif Protein (CRP) ve fekal kalprotektin de dahil olmak üzere inflamatuar 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.

Aşılama
Psoriasis Çalışması 2'nin (PHOENIX 2) uzun dönem uzatmasında, en az 3,5 yıl boyunca ustekinumab 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 ustekinumab ile tedavi edilen ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur.

Klinik etkililik

Plak psoriasis (Yetişkinlerde)

Ustekinumabın etkililiği ve güvenliliği orta ile şiddetli plak tip psoriasisi olan ve fototerapi veya sistemik tedaviye aday olan, 1.996 hastanın katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada değerlendirilmiştir. Ek olarak, randomize, kör denetçili, aktif kontrollü bir çalışma da; orta ile şiddetli plak tip psoriasis tedavisi için metotreksat, siklosporin veya PUVA alan ve bu tedaviye yeterli yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da kontrendikasyonu olan hastalarda ustekinumab ve etanercepti karşılaştırmıştır.

Psoriasis Çalışması 1 (PHOENIX 1) 766 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların % 53'ü ya yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da diğer sistemik tedaviye bir kontrendikasyonu olan hastalardan oluşmuştur. Ustekinumab grubuna randomize edilen hastalara, 0. ve 4. haftalarda 45 mg veya 90 mg ve bunu takiben 12 haftada bir aynı doz verilmiştir. 0. ve 4. haftalarda plasebo verilmek üzere randomize edilen hastalarda, 12. ve 16. haftalarda ustekinumab (45 mg veya 90 mg) uygulanmak üzere çapraz geçiş yapılmış ve bunu 12 haftada bir yapılan doz uygulaması takip etmiştir. Hem 28. hem de 40. haftada Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi 75 yanıtını sağlayan (başlangıca göre en az % 75 PASI iyileşmesi), başlangıçta ustekinumaba randomize edilen hastalar, her 12 haftada bir ustekinumab veya plasebo (yani, tedavinin kesilmesi) uygulanmasına tekrar randomize edilmiştir. 40. haftada plaseboya yeniden randomize edilen hastalar, 40. haftada ulaştıkları PASI iyileşmesinin en az % 50'sini kaybettiklerinde, tekrar orijinal dozda ustekinumab tedavisine başlamışlardır. Tüm hastalar çalışma tedavisinin ilk kez uygulanmasını takiben 76 haftaya kadar takip edilmiştir.

Psoriasis Çalışması 2 (PHOENIX 2) 1.230 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların % 61'i yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da diğer sistemik tedaviye bir kontrendikasyonu olan hastalardan oluşmuştur. Ustekinumab verilmek üzere randomize edilen hastalara, 0. ve 4. haftalarda 45 mg veya 90 mg ustekinumab ve bunu takiben 16. haftada ilave bir doz verilmiştir. 0. ve 4. haftada plasebo verilmek üzere randomize edilen hastalarda, 12. ve 16. haftalarda ustekinumab (45 mg veya 90 mg) uygulanmak üzere çapraz geçiş yapılmıştır. Tüm hastalar çalışma tedavisinin ilk kez uygulanmasını takiben 52 haftaya kadar takip edilmiştir.

Psoriasis Çalışması 3 (ACCEPT); orta ile şiddetli plak tip psoriasis tedavisi alan ve bu tedaviye

yeterli yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da diğer sistemik tedavilere kontrendikasyonu olan 903 hastayı değerlendirmiş, ustekinumab ile etanerceptin etkinliklerini karşılaştırmış ve ustekinumab ile etanerceptinin güvenliliğini değerlendirmiştir. Çalışmanın 12 haftalık aktif kontrollü kısmında, hastalar etanercept (haftada iki kez 50 mg) ya da 0. ve 4. haftalarda 45 mg veya 90 mg ustekinumab almaya randomize edilmiştir.

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

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

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

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

< 100 kg'lık hasta sayısı	290	297	289	287	280
PASI 75 yanıtı N (%)	12 (%4)	218 (%73)	225 (%78)	217 (%76)	226 (%81)
> 100 kg'lık hasta sayısı	120	112	121	110	119
PASI 75 yanıtı N (%)	3 (%3)	55 (%49)	86 (%71)	59 (%54)	88 (%74)

PBO: Plasebo

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

[b] PGA= Hekimin Global Değerlendirmesi

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

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

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

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

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

edilen hastaların % 80'i PASI 75 yanıtını verenlerdir.

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

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

Psoriatik artrit (PsA) (Yetişkinlerde)

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

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

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

fazlası, çalışmanın herhangi bir yerinde, etkisizlik veya tolere edememe nedeniyle anti-TNFα tedavisini bırakmıştı.

Bulgu ve semptomlar

Ustekinumab tedavisi, 24. haftada, hastalık aktivitesi ölçümlerinde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler ile sonuçlandı. Birincil sonlanım noktası, 24. haftada Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 20 yanıtı elde edilen hastaların yüzdesiydi. Etkinliğe ilişkin önemli sonuçlar, aşağıda Tablo 6' da gösterilmektedir.

Tablo 6: Psoriatik Artrit Çalışması 1 (PSUMMIT I) ve Psoriatik Artrit Çalışması 2 (PSUMMIT II)'de 24. haftada klinik yanıt alınan hasta sayıları

	Psoriatik Artrit Çalışması 1			**Psoriatik Artrit Çalışması 2**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Randomize edilen hasta sayısı	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 yanıtı, N (%)	47 (%23)	87 (%42)[a]	101 (%50)[a]	21 (%20)	45 (%44)[a]	46 (%44)[a]
ACR 50 yanıtı, N (%)	18 (%9)	51 (%25)[a]	57 (%28)[a]	7 (%7)	18 (%17)[b]	24 (%23)[a]
ACR 70 yanıtı, N (%)	5 (%2)	25 (%12)[a]	29 (%14)[a]	3 (%3)	7 (%7)[c]	9 (%9)[c]
≥ %3 VYA'lı hasta sayısı[d]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 yanıtı, N (%)	16 (%11)	83 (%57)[a]	93 (%62)[a]	4 (%5)	41 (%51)[a]	45 (%56)[a]
PASI 90 yanıtı, N (%)	4 (%3)	60 (%41)[a]	65 (%44)[a]	3 (%4)	24 (%30)[a]	36 (%44)[a]
Kombine PASI 75 ve ACR 20 yanıtı, N (%)	8 (%5)	40 (%28)[a]	62 (%42)[a]	2 (%3)	24 (%30)[a]	31 (%38)[a]
≤ 100 kg'lık hasta sayısı	**154**	**153**	**154**	**74**	**74**	**73**
ACR 20 yanıtı, N (%)	39 (%25)	67 (%44)	78 (%51)	17 (%23)	32 (%43)	34 (%47)
≥ %3 VYA'lı hasta sayısı[d]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 yanıtı, N (%)	14 (%13)	64 (%61)	73 (%66)	4 (%7)	31 (%53)	32 (%56)
> 100 kg'lık hasta sayısı	**52**	**52**	**50**	**30**	**29**	**31**
ACR 20 yanıtı, N (%)	8 (%15)	20 (%38)	23 (%46)	4 (%13)	13 (%45)	12 (%39)

≥ %3 VYA'lı hasta sayısı[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 yanıtı, N (%)	2 (%5)	19 (%48)	20 (%53)	0	10 (%45)	13 (%54)

PBO: Plasebo, VYA: Vücut yüzey alanı

[a] p<0,001

[b] p<0,05

[c] p = Anlamlı değil

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

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

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

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

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

Radyografik Yanıt

El ve ayaklarda yapısal hasar, elin distal interfalanjiyal eklemlerinin ilave edilmesiyle PsA için modifiye edilmiş olan toplam van der Heijde-Sharp skorunda (vdH-S skoru), başlangıca göre

değişim olarak ifade edilmiştir. PsA Çalışması 1 ve 2'ye katılan 927 hastaya ait verilerin birleştirildiği, önceden belirlenmiş entegre bir analiz gerçekleştirilmiştir. Ustekinumab, toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre değişim ile ölçülen yapısal hasar ilerleme hızı bakımından plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (ortalama ± SS skoru plasebo grubunda 0,97 ± 3,85 iken, ustekinumab 45 mg ve 90 mg gruplarında sırasıyla 0,4 ± 2,11 ($p < 0,05$) ve 0,39 ± 2,4 ($p < 0,001$) idi). Bu etkiyi PsA Çalışması 1 ortaya çıkarmıştı. Bu etkinin eş zamanlı MTX kullanımından bağımsız olarak gösterildiği ve 52. haftadan (entegre analiz) 100. haftaya (PsA Çalışması 1) kadar devam ettiği değerlendirilmiştir.

Fiziksel fonksiyonlar ve sağlığa ilişkin yaşam kalitesi

Ustekinumab ile tedavi edilen hastalar, 24. haftada, Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi (HAQ-DI) ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonlarda anlamlı iyileşme gösterdiler. HAQ-DI skorunda başlangıç dönemine göre klinik olarak anlamlı ≥ 0,3 iyileşme sağlayan hastaların oranı da, plasebo ile karşılaştırıldığında, ustekinumab gruplarında anlamlı derecede daha büyüktü. HAQ-DI skorunda başlangıca göre sağlanan iyileşme 52. haftadan 100. haftaya kadar korundu. 24. haftada, ustekinumab gruplarında DLQI skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme vardı ve bu iyileşme 52. ve 100. haftalara kadar sürdürüldü. PsA Çalışması 2'de, 24. haftada, ustekinumab gruplarında Kronik Hastalık Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirme - Bitkinlik (FACIT-F) skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme vardı. Bitkinlik halinde klinik olarak anlamlı iyileşme (FACIT-F'de 4 puan) sağlayan hastaların oranı da, plasebo ile karşılaştırıldığında, ustekinumab gruplarında anlamlı derecede daha büyüktü. FACIT skorlarındaki iyileşmeler 52. haftaya kadar sürdürüldü.

Pediyatrik plak tipi psoriasis

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

Adolesan hastalar (12-17 yaş)

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

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

Primer sonlanım noktası, 12 haftada PGA skoru temiz (0) veya minimal (1) olarak gelişim gösteren hastaların oranıydı. Sekonder sonlanım noktaları, 12. haftada PASI 75, PASI 90, Çocuk Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (CDLQI) skorunda başlangıca göre değişim ve PedsQL (Pediyatrik Yaşam Kalitesi Envanteri) ölçeği toplam skorunda başlangıca göre değişimi içeriyordu. 12. haftada, ustekinumab ile tedavi edilen hastalar, psoriasis ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bakımından plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek düzelme göstermiştir (Tablo 7).

Tüm hastalar, çalışma ajanının ilk uygulamasını takiben 52 haftaya kadar etkililik bakımından takip edilmiştir. PGA skoru temiz (0) veya minimal (1) olan hastaların oranı ve PASI 75 elde eden hastaların oranı 4. haftada başlangıçtan sonraki ilk vizitte ustekinumab ile tedavi edilen grup ile plasebo grubu arasında farklılık göstermiş ve bu farklılaşma 12. haftaya kadar maksimum düzeye ulaşmıştır. PGA, PASI, CDLQI ve PedsQL ölçeklerindeki düzelme 52. haftaya kadar devam etmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: 12. haftada ve 52. haftada primer ve sekonder sonlanım noktalarının özeti

Pediyatrik psoriazis çalışması (CADMUS) (12-17 yaş)			
	12. Hafta		**52. Hafta**
	Plasebo	Önerilen ustekinumab dozu	Önerilen ustekinumab dozu
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomize edilen hasta sayısı	37	36	35
PGA			
Temizlenmiş (0) veya minimal (1) PGA	2 (%5.4)	25 (%69.4)[a]	20 (%57.1)
Temizlenmiş (0) PGA	1 (%2.7)	17 (%47.2)[a]	13 (%37.1)
PASI			
PASI 75 yanıt verenler	4 (%10.8)	29 (%80.6)[a]	28 (%80.0)
PASI 90 yanıt verenler	2 (%5.4)	22 (%61.1)[a]	23 (%65.7)
PASI 100 yanıt verenler	1 (%2.7)	14 (%38.9)[a]	13 (%37.1)
CDLQI			
CDLQI 0 veya 1[b]	6 (%16.2)	18 (%50.0)[c]	20 (%57.1)
PedsQL			
Başlangıç Ortalamasından değişiklik (SD)[d]	3.35 (10.04)	8.03 (10.44)[e]	7.26 (10.92)

[a] $p < 0,001$

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

[c] p = 0,002

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

[e] p = 0,028

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

Çocuklar (6-11 yaş)

Ustekinumabın etkinliği, açık etiketli, tek kollu, çok merkezli, faz 3, çalışmada (CADMUS Jr.) orta ila şiddetli plak psoriasisi olan 6 ila 11 yaş arasındaki 44 çocuk hastada değerlendirilmiştir. Hastalar, 0 ve 4. haftalarda subkutan enjeksiyon ve ardından her 12 haftada bir (q12w) dozlama ile önerilen dozda ustekinumab (bkz. Bölüm 4.2; n = 44) ile tedavi edildi.

En az %10'luk PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 ve VYA tutulumu olan, sistemik tedavi veya fototerapi adayı olan hastalar çalışma için uygun bulundu. Hastaların yaklaşık %43'ünde önceden geleneksel sistemik tedavi veya fototerapi uygulanmıştır. Hastaların yaklaşık %5'inde önceden biyolojik kullanmıştır.

Birincil sonlanım noktası 12. haftada temizlenmiş (0) veya minimal (1) PGA skoru elde eden hastaların oranıdır. İkincil sonlanım noktaları 12. haftada PASI 75, PASI 90 ve Çocuk Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (CDLQI) temelinde değişiklik içermekteydi. 12. haftada, ustekinumab ile tedavi edilen hastalar, psöriasis ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde klinik olarak anlamlı iyileşmeler gösterdi (Tablo 8).

Tüm hastalar, çalışma ajanının ilk uygulamasını takiben 52 haftaya kadar etkinlik açısından takip edildi. 12. haftada PGA skoru temizlenen (0) veya minimal (1) olan hastaların oranı %77,3 idi. Etkinlik (PGA 0 veya 1 olarak tanımlanır), 4. haftadaki ilk başlangıç sonrası ziyaret kadar erken

gözlemlendi ve PGA skoruna ulaşan hastaların oranı 16. haftada artmış ve daha sonra 52. haftada nispeten sabit kalmıştır. PGA, PASI ve CDLQI'deki gelişmeler 52. haftaya kadar sürdürüldü (Tablo 8).

Tablo 8: 12. haftada ve 52. haftada primer ve sekonder sonlanım noktalarının özeti

Pediyatrik psoriasis çalışması (CADMUS Jr.) (6-11 yaş)		
	12. Hafta	**52. Hafta**
	Önerilen ustekinumab dozu	Önerilen ustekinumab dozu
	N(%)	N(%)
Katılan hastalar	44	41
PGA		
Temizlenmiş (0) veya minimal (1) PGA	34 (%77,3)	31 (%75,6)
Temizlenmiş (0) PGA	17 (%38,6)	23 (%56,1)
PASI		
PASI 75 yanıt verenler	37 (%84,1)	36 (%87,8)
PASI 90 yanıt verenler	28 (%63,6)	29 (%70,7)
PASI 100 yanıt verenler	15 (%34,1)	22 (%53,7)
CDLQI[a]		
Başlangıçta CDLQI>1 olan hastalar	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 veya 1	24 (%61,5)	21 (%58,3)

[a] CDLQI: CDLQI, pediyatrik popülasyonda bir cilt probleminin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik bir dermatoloji ölçeğidir. CDLQI puanının 0 veya 1 olması, çocuğun yaşam kalitesinin etkilenmediğini gösterir.

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 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) hasta dahil edilmiştir. İndüksiyon çalışmalarının birincil sonlanım noktası, 6. hafta itibariyle 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. Eş zamanlı olarak oral kortikosteroid, immünmodülatör, 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. STEQEYMA 130 mg/26 ml İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre KÜB Bölüm 4.2, Tablo 1), sabit 130 mg'lık ustekinumab dozu 0. haftada veya plasebo.

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

UNITI-2 çalışmasında yer alan hastaların kortikosteroid ve immünmodülatör ilaçlar da dahil en az bir konvansiyonel tedavileri başarısız olmuş veya daha önce anti-TNF-α tedavisi almamış (% 68,6) ya da aldıkları anti-TNFα 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 9). 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 9: 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-TNFα 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. 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 10).

Tablo 10: 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-TNFα 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-TNFα tedavisi değil, fakat konvansiyonel tedavisi başarısız olmuş hastalar

§ Anti-TNFα 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 yanıtı 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 başlandıktan 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, 5 yıla kadar tedaviyle Crohn hastalarında yeni güvenlilik 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 ≥ % 50 azalma olarak tanımlanır) elde ederken, plasebo alan hastaların 5/11'i (% 45,5) fistül yanıtı elde etmiştir.

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi İnflamatuar 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.

İmmunojenisite

Ustekinumab tedavisi sırasında ustekinumab antikorları gelişebilir ve bunların çoğu nötralizan antikorlardır. Anti-ustekinumab antikorlarının oluşumu Crohn hastalığı olan hastalarda 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

Genel özellikler

Emilim:

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

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Ustekinumabın metabolik yolağı kesin olarak bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Psoriasis hastalarında tek intravenöz uygulamayı takiben medyan sistemik klerens (KL) 1,99 ml/gün/kg ila 2,34 ml/gün/kg aralığında olmuştur. Psoriasis, psoriatik artrit ya da Crohn hastalarında ustekinumabın medyan yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 3 hafta olarak saptanmış, tüm psoriasis ve psoriatik artrit çalışmalarında 15 ila 32 gün arasında değişmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, psoriasis hastalarında görünür klirens (KL/F) ve görünür dağılım hacmi (V/F) sırasıyla 0,465 L/gün ve 15,7 L olarak bulunmuştur. Ustekinumabın KL/F değeri cinsiyetten etkilenmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi, ustekinumaba karşı antikorlar açısından pozitif olduğu gösterilmiş hastalarda daha yüksek bir ustekinumab klerensine doğru bir eğilim olduğunu göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Tek Doz ile Çoklu Doz Karşılaştırması:

Tek veya çoklu subkutan doz uygulamalarının ardından ustekinumabın serum konsantrasyon-zaman profili genellikle öngörülebilmiştir. Psoriasis hastalarında 0. ve 4. haftalardaki başlangıç subkutan dozların ve bunu takiben her 12 haftada bir uygulanan dozların ardından ustekinumab kararlı durum serum konsantrasyonlarına 28. haftaya kadar erişilmiştir. Medyan kararlı durum çukur konsantrasyonu 0,21 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 görünür bir birikim saptanmamıştır.

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

Doz sıklığı ayarı

Crohn hastalığı olan kişilerde, gözlenen veriler ve popülasyon PK analizleri temel alındığında, tedaviye yanıtı kaybolan randomize hastaların serum ustekinumab konsantrasyonları yanıtı kaybolmayan hastalara kıyasla zaman içinde daha düşük olmuştur. Crohn hastalığında, 12 haftada bir 90 mg'dan 8 haftada bir 90 mg'a yapılan doz ayarının çukur serum ustekinumab konsantrasyonlarında bir artış ve ona eşlik eden etkililik artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Vücut ağırlığının farmakokinetik üzerindeki etkisi:

Psoriasis hastalarından edinilen verilerin kullanıldığı bir popülasyon farmakokinetik analizinde, vücut ağırlığının ustekinumabın klerensini etkileyen en anlamlı ortak değişken olduğu bulunmuştur. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda medyan KL/F değeri, vücut ağırlığı ≤ 100 kg olan hastalara kıyasla yaklaşık % 55 daha yüksek bulunmuştur. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda medyan V/F değeri, vücut ağırlığı ≤ 100 kg olan hastalara kıyasla yaklaşık % 37 oranında daha yüksek bulunmuştur. 90 mg grubundaki vücut ağırlığı yüksek (> 100 kg) hastaların ustekinumab medyan çukur serum konsantrasyonları, 45 mg grubundaki vücut ağırlığı düşük (≤ 100

kg) hastalardaki değerlerle kıyaslanabilir nitelikte bulunmuştur. Psoriatik artritli hastalardan edinilen verilerin kullanıldığı doğrulayıcı bir popülasyon farmakokinetik analizinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Yaşlılar:

Yaşlı hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir.

Sigara/Alkol kullanımı:

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

Vücut ağırlığı / Cinsiyet / Irk:

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

Crohn hastalığı olan kişilerde vücut ağırlığı, serum albumin düzeyi, cinsiyet, ve ustekinumaba karşı antikor 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 ± %20'si içinde yer aldığından, bu ortak değişkenler için doz ayarı gerekmemektedir. İmmünmodülatörler ile birlikte kullanılması ustekinumabın dağılımına önemli bir etki yapmamıştır.

Önerilen vücut ağırlığına dayalı doz ile tedavi edilen 6-17 yaş pediyatrik psoriasis hastalarının ustekinumab serum konsantrasyonları, genel olarak yetişkin dozu ile tedavi edilen yetişkin psoriasis popülasyonununkine benzerdir. Önerilen vücut ağırlığına dayalı dozun yarısı ile tedavi edilen 12-17 yaş (CADMUS) pediyatrik psoriasis hastaların ustekinumab serum konsantrasyonları genellikle yetişkinlerinkinden daha düşük olmuştur.

CYP450 enzimlerinin regülasyonu

IL-12 veya IL-23'ün CYP450 enzimlerinin regülasyonundaki etkileri, insan hepatositlerinin kullanıldığı bir *in vitro* çalışmada değerlendirilmiştir; bu çalışmada, 10 ng/ml düzeylerindeki IL-12

ve/veya IL-23'ün, insan CYP450 enzim aktivitelerini değiştirmediği gösterilmiştir (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, veya 3A4; bkz. Bölüm 4.5).

Ustekinumabın aktif Crohn hastalığı olan hastalarda (n=18) indüksiyon ve idame dozlaması sonrasında sitokrom P450 enzim aktiviteleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, açık etiketli bir faz 1 ilaç etkileşim çalışması olan Çalışma CNTO1275CRD1003 gerçekleştirilmiştir. Crohn hastalarında, 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 güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi değerlendirmelerini de içeren tekrarlanan doz toksisite ve gelişim ve üreme toksisitesi çalışmaları esas alındığında, klinik dışı veriler insanlar için herhangi bir spesifik tehlike (örneğin; organ toksisitesi) ortaya koymamıştır. Sinomolgus maymunlarında yapılan gelişim ve üreme toksisitesi çalışmalarında ne erkek fertilite indeksleri üzerinde advers etkiler ne de doğum kusurları ya da gelişim toksisitesi gözlenmemiştir. Farelerde IL-12/23'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 alt birimi ile çapraz tepkime verebilecek bir antikor için uygun modellerin olmaması nedeniyle ustekinumab ile karsinojenite çalışmaları yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
L-histidin
L-histidin monohidroklorür monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik çalışması yapılmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

3 yıl

Her bir kullanıma hazır enjektör, ışıktan korumak için orijinal kutusunda en fazla 15 güne kadar tek bir dönem için 30°C'ye kadar oda sıcaklığında saklanabilir. Kullanıma hazır enjektörün buzdolabından ilk çıkarıldığı tarihi ve atılma tarihini dış kutudaki alana kaydedin. Atma tarihi, kutu üzerinde basılı olan orijinal son kullanma tarihini geçmemelidir. Bir enjektör oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) saklandıktan sonra buzdolabına geri konulmamalıdır. Oda sıcaklığında saklama koşullarında 15 gün içinde veya orijinal son kullanma tarihine kadar (hangisi daha önceyse) kullanılmazsa enjektörü atın.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2ºC - 8ºC arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.
Işıktan korumak için kullanıma hazır enjektörü orijinal kutusunda saklayınız.
Gerekirse, her bir kullanıma hazır enjektör oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) saklanabilir (bkz. Bölüm 6.3).

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpalı (FluroTec kaplı elastomer), sabit hipodermik paslanmaz çelik iğneli ve esnek stiren-bütadien kauçuk veya elastomer iğne kalkanlı, tek kullanımlık kullanıma hazır 1 ml'lik enjektör (tip I cam) içinde 1 ml'lik enjeksiyonluk çözelti.

1 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektörler, enjeksiyondan sonra kullanıcıları iğne batmasından koruyan polikarbonat gövdeli ve paslanmaz çelik yaylı tek kullanımlık bir cihaz olan iğne güvenlik koruması ile birleştirilmiş olarak sunulmaktadır. Uygulama için güvenlik koruması içindeki enjektörün piston tıpasına açık mavi renkli polipropilen piston çubuğu ve güvenlik korumasının gövdesine polikarbonattan yapılmış parmak kenarlığı monte edilmiştir.

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

STEQEYMA kullanıma hazır enjektör içerisindeki çözelti çalkalanmamalıdır. Kullanıma hazır enjektöründeki çözelti, subkutan uygulama öncesinde partiküllü maddeler veya renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak ila hafif opalesan, renksiz ila soluk sarı renktedir ve birkaç küçük yarı saydam veya beyaz protein partikülü içerebilir. Bu görünüm, protein

içeren çözeltilerde karşılaşılan bir durumdur. Çözeltide renk değişikliği, bulanıklaşma veya partiküllü yabancı maddeler görülmesi halinde ürün kullanılmamalıdır. Uygulamadan önce STEQEYMA'nın oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir (yaklaşık yarım saat). Ayrıntılı uygulama talimatları, kullanma talimatında yer almaktadır.

STEQEYMA koruyucu madde içermez; bu nedenle enjektörde kalan kullanılmamış tıbbi ürün kullanılmamalıdır. STEQEYMA steril, tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör olarak tedarik edilir. Enjektör asla tekrar kullanılmamalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

CELLTRION HEALTHCARE İLAÇ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ
Eski Büyükdere Caddesi No:14 Park Plaza Kat:7 Bağımsız Bölüm 19-D Maslak, Sarıyer/İstanbul

Tel: 0212 347 70 59
Faks: 0212 347 37 17

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2026/450

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ