

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STELARA 45 mg Injektionslösung  
STELARA 90 mg Injektionslösung  
STELARA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
STELARA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### STELARA 45 mg Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml.

### STELARA 90 mg Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml.

### STELARA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml.

### STELARA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml.

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer murinen Myelomzelllinie produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

### STELARA 45 mg Injektionslösung

Injektionslösung.

### STELARA 90 mg Injektionslösung

Injektionslösung.

### STELARA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Injektionslösung.

### STELARA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend, farblos bis hellgelb.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Plaque-Psoriasis

STELARA ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

### Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

STELARA ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

### Psoriatische Arthritis (PsA)

STELARA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend gewesen ist (siehe Abschnitt 5.1).

### Morbus Crohn

STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

STELARA ist für die Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die STELARA indiziert ist, erfahrenen Arztes vorgesehen.

### Dosierung

#### Plaque-Psoriasis

Es wird eine initiale Dosis von 45 mg STELARA, die subkutan verabreicht wird, empfohlen, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen.

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

#### *Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg*

Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg beträgt die initiale Dosis 90 mg, die subkutan verabreicht wird, gefolgt von einer 90-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Bei diesen Patienten haben sich auch 45 mg als wirksam erwiesen. 90 mg führten jedoch zu einer besseren Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 4).

#### Psoriatische Arthritis (PsA)

Es wird eine initiale Dosis von 45 mg STELARA, die subkutan verabreicht wird, empfohlen, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden.

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Nieren- oder Leberfunktionsstörungen*

STELARA wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA bei Kindern unter 12 Jahren mit Psoriasis oder bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit psoriatischer Arthritis sind bisher noch nicht erwiesen.

### Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren

Die empfohlenen STELARA-Dosierungen basierend auf dem Körpergewicht sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. STELARA sollte in Woche 0 und 4 und dann alle 12 Wochen verabreicht werden.

*Tabelle 1 Empfohlene STELARA-Dosen bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis*

<b>Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung</b>	<b>Empfohlene Dosis</b>
< 60 kg	0,75 mg/kg <sup>a</sup>
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

<sup>a</sup> Um das Injektionsvolumen (ml) für Patienten < 60 kg zu berechnen, wenden Sie die folgende Formel an:  
 $\text{Körpergewicht (kg)} \times 0,0083 \text{ (ml/kg)}$  oder siehe Tabelle 2. Das errechnete Volumen sollte auf 0,01 ml aufgerundet und mittels einer skalierten 1-ml-Spritze verabreicht werden. Für Kinder und Jugendliche, die weniger als die volle 45-mg-Dosis benötigen, steht eine 45-mg-Durchstechflasche zur Verfügung.

*Tabelle 2 STELARA-Injektionsvolumen für Kinder und Jugendliche < 60 kg mit Psoriasis*

<b>Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung (kg)</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Injektionsvolumen (ml)</b>
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

### Morbus Crohn

Bei diesem Behandlungsregime wird die erste STELARA-Dosis intravenös verabreicht. Zur Dosierung des intravenösen Dosierungsschemas siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die erste subkutane Verabreichung von 90 mg STELARA soll 8 Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgen. Anschließend wird eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen.

Patienten, die 8 Wochen nach der ersten subkutanen Dosis unzureichend angesprochen haben, können zu diesem Zeitpunkt eine zweite subkutane Dosis erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Basierend auf der klinischen Beurteilung können die Patienten anschließend alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die bis Woche 16 oder 16 Wochen nach dem Wechsel auf eine Dosierung alle 8 Wochen keinen Hinweis auf einen therapeutischen Nutzen zeigen, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Immunmodulatoren und/oder Corticosteroide können während der Behandlung mit STELARA weiter angewendet werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit STELARA angesprochen haben, können Corticosteroide in Übereinstimmung mit dem Therapiestandard reduziert oder abgesetzt werden.

Nach einer Unterbrechung der Therapie ist eine Wiederaufnahme mit subkutaner Dosierung alle 8 Wochen sicher und wirksam.

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Nieren- und Leberfunktionsstörungen*

STELARA wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA zur Behandlung des Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

STELARA 45-mg- und 90-mg-Durchstechflaschen oder Fertigspritzen sind nur zur subkutanen Injektion bestimmt. Wenn möglich, sollen die Bereiche der Haut, die eine Psoriasis aufweisen, als Injektionsstellen vermieden werden.

Nach einer sachgemäßen Schulung in subkutaner Injektionstechnik können Patienten oder ihre Betreuungspersonen STELARA injizieren, wenn der behandelnde Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine angemessene Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten oder ihre Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, die verordnete Menge STELARA gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren. Umfassende Anweisungen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage angegeben.

Hinweise zur Vorbereitung und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit bei biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten Name und Chargenbezeichnung des verabreichten Produkts deutlich protokolliert werden.

##### Infektionen

Ustekinumab kann unter Umständen das Risiko von Infektionen erhöhen und latente Infektionen reaktivieren. In klinischen Studien wurden bei Patienten, die STELARA erhielten, schwerwiegende bakterielle Infektionen, Pilz- und Virusinfektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte soll STELARA mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Beginn der Behandlung mit STELARA sollen Patienten auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden. STELARA darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion muss vor Beginn der Behandlung mit STELARA eingeleitet werden. Eine Anti-Tuberkulosetherapie soll auch bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen ein angemessener Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden kann, vor Behandlungsbeginn von STELARA in Betracht gezogen werden. Patienten, die STELARA erhalten, müssen während und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden.

Patienten sollen angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, muss der Patient engmaschig überwacht werden und STELARA darf vor Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

##### Maligne Tumoren

Immunsuppressiva wie Ustekinumab haben das Potenzial, das Risiko von malignen Tumoren zu erhöhen. Einige Patienten, die STELARA in klinischen Studien erhielten, entwickelten kutane und nicht kutane maligne Tumoren (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit malignen Tumoren in der Vorgeschichte eingeschlossen waren oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, die einen malignen Tumor entwickelten, während sie STELARA erhielten. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine Anwendung von STELARA bei diesen Patienten in Erwägung gezogen wird.

Alle Patienten, besonders diejenigen über 60 Jahre sowie Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie oder PUVA-Behandlung in der Anamnese, sollten hinsichtlich des Auftretens von nicht-melanozytärem Hautkrebs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

##### Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen

###### *Systemisch*

Nach Markteinführung wurde über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, in einigen Fällen mehrere Tage nach der Behandlung. Anaphylaxie und Angioödem traten auf. Wenn eine anaphylaktische oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, soll eine geeignete Therapie eingeleitet und die Verabreichung von STELARA abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

###### *Respiratorisch*

Nach Markteinführung wurden Fälle allergischer Alveolitis und eosinophiler Pneumonie während der Anwendung von Ustekinumab berichtet. Klinische Bilder umfassten Husten, Dyspnoe und interstitielle Infiltrate nach der Anwendung von einer bis drei Dosen. Zu den schwerwiegenden Folgen gehörten respiratorische Insuffizienz und Verlängerung des Krankenhausaufenthalts. Besserung wurde nach Absetzen von Ustekinumab und in einigen Fällen auch nach Verabreichung von Corticosteroiden

berichtet. Wenn eine Infektion ausgeschlossen und die Diagnose bestätigt wurde, sollte Ustekinumab abgesetzt und die entsprechende Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Latexüberempfindlichkeit

Die Nadelhülle der STELARA-Fertigspritze wird aus Kautschuk (einem Latexderivat) hergestellt. Dieses kann bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Latex allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Impfungen

Es wird nicht empfohlen, Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe (wie Bacillus Calmette Guérin (BCG)) gleichzeitig mit STELARA zu verabreichen. Mit Patienten, die kurz vorher Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe erhalten hatten, wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Zur sekundären Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die STELARA erhalten, liegen keine Daten vor. Vor einer Impfung mit Lebendviren oder lebenden Bakterien muss die Behandlung mit STELARA nach der letzten Dosis für mindestens 15 Wochen unterbrochen gewesen sein und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren Information und Anleitung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollen die verordnenden Ärzte die Fachinformationen der spezifischen Impfstoffe hinzuziehen.

Patienten, die STELARA erhalten, können gleichzeitig Impfungen mit inaktivierten oder Totimpfstoffen erhalten.

Eine Langzeitbehandlung mit STELARA unterdrückt nicht die humorale Immunantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- oder Tetanusimpfstoffe (siehe Abschnitt 5.1).

#### Gleichzeitige Therapie mit Immunsuppressiva

In den Psoriasis-Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, nicht untersucht. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen. Wird die gleichzeitige Anwendung von anderen Immunsuppressiva und STELARA oder ein Wechsel von anderen biologischen Immunsuppressiva in Erwägung gezogen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Immuntherapie

STELARA wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Immuntherapie gegen eine Allergie unterzogen haben. Ob STELARA einen Einfluss auf eine Allergie-Immuntherapie hat, ist nicht bekannt.

#### Schwerwiegende Hautreaktionen

Bei Patienten mit Psoriasis wurde nach Behandlung mit Ustekinumab das Auftreten einer exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis kann sich im Rahmen des natürlichen Verlaufs der Erkrankung eine erythrodermische Psoriasis entwickeln, deren Symptome sich klinisch möglicherweise nicht von denen einer exfoliativen Dermatitis unterscheiden. Im Rahmen der Psoriasis-Kontrolluntersuchungen müssen die Ärzte bei den Patienten auf Symptome einer erythrodermischen Psoriasis bzw. exfoliativen Dermatitis achten. Wenn entsprechende Symptome auftreten, muss eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Bei Verdacht auf eine Arzneimittelreaktion muss STELARA abgesetzt werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Bei Patienten ab 65 Jahren, die STELARA erhielten, wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Die Anzahl der Patienten ab 65 Jahren ist jedoch nicht ausreichend, um feststellen zu können, ob sie im Vergleich zu jüngeren

Patienten anders reagieren. Da es in der älteren Bevölkerung generell eine höhere Inzidenz von Infektionen gibt, ist bei der Behandlung von älteren Patienten Vorsicht geboten.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Lebendimpfstoffe sollen nicht zusammen mit STELARA gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt. In den populationspharmakokinetischen Analysen der Phase-3-Studien wurden die Auswirkungen der am häufigsten gleichzeitig bei Patienten mit Psoriasis angewendeten Arzneimittel (einschließlich Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Metformin, Atorvastatin, Levothyroxin) auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln. Grundlage dieser Analyse war, dass mindestens 100 Patienten (> 5% der untersuchten Population) über mindestens 90% der Studiendauer gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden. Die Pharmakokinetik von Ustekinumab wurde bei Patienten mit psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), 6-Mercaptopurin, Azathioprin und oralen Corticosteroiden oder eine vorherige TNF $\alpha$ -Inhibitor-Exposition nicht beeinflusst.

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie deuten nicht darauf hin, dass bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

In den Psoriasis-Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, nicht untersucht. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 15 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ustekinumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von STELARA während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ustekinumab in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit STELARA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der STELARA-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

##### Fertilität

Die Auswirkungen von Ustekinumab auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

STELARA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 5%) in den kontrollierten Phasen der klinischen Studien mit Ustekinumab zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn bei Erwachsenen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die meisten wurden als leicht eingestuft und erforderten keinen Abbruch der Studienmedikation. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter STELARA berichtet wurden, waren schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn ähnlich. Nach bis zu 2-jähriger Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn traten keine neuen Sicherheitsaspekte auf.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen Daten zur Sicherheit geben die Ustekinumab-Exposition bei Erwachsenen in 12 Phase-2- und Phase-3-Studien mit 5.884 Patienten (4.135 mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis und 1.749 mit Morbus Crohn) wieder. Diese umfassen STELARA-Expositionen in den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien über mindestens 6 Monate oder 1 Jahr (4.105 bzw. 2.846 Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn) und Expositionen über mindestens 4 oder 5 Jahre (1.482 bzw. 838 Patienten mit Psoriasis).

Tabelle 3 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn bei Erwachsenen sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, auf. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Anwendung der folgenden Kategorien klassifiziert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3 Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis Gelegentlich: Cellulitis, dentale Infektionen, Herpes zoster, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der oberen Atemwege, vulvovaginale Pilzinfektion
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria) Selten: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen Gelegentlich: Facialisparesie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Oropharyngeale Schmerzen Gelegentlich: Verstopfte Nase Selten: Allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhö, Nausea, Erbrechen



Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Pruritus Gelegentlich: Pustulöse Psoriasis, Exfoliation der Haut, Akne Selten: Exfoliative Dermatitis (Erythrodermie)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Müdigkeit, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle Gelegentlich: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämorrhagie, Hämatom, Verhärtung, Schwellung und Pruritus), Asthenie

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Infektionen

In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn waren die Infektionsrate und Rate schwerwiegender Infektionen bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien mit Patienten mit Psoriasis, Patienten mit psoriatischer Arthritis und Patienten mit Morbus Crohn betrug die Infektionsrate 1,38 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und 1,35 bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 0,03 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (27 schwerwiegende Infektionen in 829 Patientenbeobachtungsjahren) und 0,03 bei den mit Placebo behandelten Patienten (11 schwerwiegende Infektionen in 385 Patientenbeobachtungsjahren) auf (siehe Abschnitt 4.4).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn, die 10.953 Expositionsjahren bei 5.884 Patienten entsprachen, betrug die mittlere Beobachtungszeit 0,99 Jahre: 3,2 Jahre für die Psoriasis-Studien, 1,0 Jahre für die Studien zur psoriatischen Arthritis und 0,6 Jahre für die Studien zu Morbus Crohn. Die Infektionsrate betrug 0,91 pro Patientenbeobachtungsjahr und die Rate schwerwiegender Infektionen 0,02 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (178 schwerwiegende Infektionen in 10.953 Patientenbeobachtungsjahren). Die berichteten schwerwiegenden Infektionen umfassten Analabszess, Cellulitis, Pneumonie, Divertikulitis, Gastroenteritis und Virusinfektionen.

In klinischen Studien entwickelten Patienten mit latenter Tuberkulose, die gleichzeitig mit Isoniazid behandelt wurden, keine Tuberkulose.

#### Maligne Tumoren

In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, 0,12 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (1 Patient in 829 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,26 bei den mit Placebo behandelten Patienten (1 Patient in 385 Patientenbeobachtungsjahren). Die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs betrug 0,48 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (4 Patienten in 829 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,52 bei den mit Placebo behandelten Patienten (2 Patienten in 385 Patientenbeobachtungsjahren).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn, die 10.935 Expositionsjahren bei 5.884 Patienten entsprachen, betrug die mittlere Beobachtungszeit 1,0 Jahre: 3,2 Jahre bei den Psoriasis-Studien, 1,0 Jahre bei den Studien zur psoriatischen Arthritis und 0,6 Jahre bei den Studien zu Morbus Crohn. Maligne Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, wurden bei 58 Patienten in 10.935 Patientenbeobachtungsjahren berichtet (Inzidenz von 0,53 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten). Die Inzidenz der malignen Tumore, die bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten erfasst wurden, war mit der Inzidenz vergleichbar, die in der

Normalbevölkerung erwartet wird (standardisiertes Inzidenzverhältnis = 0,87 [95%-Konfidenzintervall: 0,66; 1,14] um Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit bereinigt). Die am häufigsten beobachteten malignen Tumore, nicht-melanozytärer Hautkrebs ausgenommen, waren Prostatakrebs, Melanom, Kolorektal- und Brustkrebs. Bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten betrug die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs 0,49 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre (53 Patienten in 10.919 Patientenbeobachtungsjahren). Das Verhältnis von Patienten mit Basalzell- zu Plattenepithelkarzinomen (4:1) ist mit dem in der Normalbevölkerung erwarteten Verhältnis vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

In den kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis mit Ustekinumab wurden Hautausschlag und Urtikaria jeweils bei < 1% der Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Plaque-Psoriasis  
Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in einer Phase-3-Studie mit 110 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren bis zu 60 Wochen lang untersucht. Die in dieser Studie berichteten unerwünschten Ereignisse waren denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 6 mg/kg intravenös ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und gegebenenfalls umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren. ATC-Code: L04AC05.

#### Wirkmechanismus

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es p40 daran hindert, an das IL-12R $\beta$ 1-Rezeptorprotein, das auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird, zu binden. Ustekinumab kann nicht an IL-12 oder IL-23 binden, das bereits an IL-12R $\beta$ 1-Zelloberflächenrezeptoren gebunden ist. Daher trägt Ustekinumab wahrscheinlich nicht zur Komplement- oder Antikörper-vermittelten Zytotoxizität der Zellen mit IL-12- und/oder IL-23-Rezeptoren bei. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, die von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen, wie Makrophagen und dendritischen Zellen, sezerniert werden. Beide Zytokine wirken an Immunfunktionen mit: IL-12 stimuliert natürliche Killerzellen (NK) und vermittelt die Differenzierung von CD4<sup>+</sup> T-Zellen zum Phänotyp T-Helferzelle 1 (Th1), IL-23 induziert den T-Helfer-17(Th17)-Pfad. Eine anomale IL-12- und IL-23-Regulierung wurde mit immunvermittelten Krankheiten wie Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn assoziiert.

Es wird angenommen, dass Ustekinumab durch Bindung an die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 seine klinischen Wirkungen bei Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinpfade entfaltet, die beide eine zentrale Rolle in der Pathologie dieser Krankheiten spielen.

Bei Patienten mit Morbus Crohn führte die Behandlung mit Ustekinumab während der Induktionsphase zu einer Abnahme von Entzündungsmarkern einschließlich C-reaktivem Protein (CRP) und fäkalem Calprotectin, die während der gesamten Erhaltungsphase aufrechterhalten wurde.

### Immunisierung

Während der Verlängerungsphase der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) zeigten die über mindestens 3,5 Jahre mit STELARA behandelten erwachsenen Patienten eine ähnliche Antikörperantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- und Tetanus-Impfstoffe wie die nicht systemisch behandelten Psoriasispatienten in der Kontrollgruppe. Bei den mit STELARA behandelten erwachsenen Patienten und der Kontrollgruppe war der Anteil der Patienten, der protektive Antipneumokokken- und Antitetanus-Antikörper entwickelte, vergleichbar. Auch die Antikörpertiter waren bei den mit STELARA behandelten und der Kontrollgruppe vergleichbar.

### Klinische Wirksamkeit

#### Plaque-Psoriasis (Erwachsene)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien mit 1.996 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die Kandidaten für eine Phototherapie oder eine systemische Therapie waren, untersucht. Zusätzlich wurden in einer randomisierten, Studienarzt-verblindeten, aktiv kontrollierten Studie Ustekinumab und Etanercept bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen, bei denen unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen Ciclosporin, MTX oder PUVA vorlagen.

In der Psoriasis-Studie 1 (PHOENIX 1) wurden 766 Patienten ausgewertet. 53% dieser Patienten sprachen entweder auf eine andere systemische Therapie nicht an, vertrugen diese nicht, oder es bestand eine Kontraindikation. Die Ustekinumab randomisiert zugeordneten Patienten erhielten eine 45-mg- oder 90-mg-Dosis in Woche 0 und 4, gefolgt von der gleichen Dosis alle 12 Wochen. Patienten, die in Woche 0 und 4 randomisiert Placebo erhielten, wechselten zu Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg) in Woche 12 und 16, gefolgt von einer Dosisgabe alle 12 Wochen. Ursprünglich Ustekinumab randomisiert zugeordnete Patienten, die sowohl in Woche 28 als auch 40 ein Ansprechen von 75 im *Psoriasis Area and Severity Index* erreichten (PASI-Verbesserung von mindestens 75% gegenüber dem Ausgangswert), wurden re-randomisiert und erhielten entweder Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo (d. h. Aussetzen der Therapie). Patienten, die in Woche 40 re-randomisiert Placebo zugeordnet worden waren, begannen erneut mit Ustekinumab mit dem ursprünglichen Dosierungsschema, wenn ein mindestens 50%iger Verlust der in Woche 40 erreichten PASI-Verbesserung eintrat. Alle Patienten wurden bis zu 76 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation nachbeobachtet.

In der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) wurden 1.230 Patienten ausgewertet. 61% dieser Patienten sprachen entweder auf eine andere systemische Therapie nicht an, vertrugen diese nicht, oder es bestand eine Kontraindikation. Die Ustekinumab randomisiert zugeordneten Patienten erhielten eine 45-mg- oder 90-mg-Dosis in Woche 0 und 4, gefolgt von einer zusätzlichen Dosis nach 16 Wochen. Patienten, die in Woche 0 und 4 randomisiert Placebo erhielten, wechselten in Woche 12 und 16 zu Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg). Alle Patienten wurden bis zu 52 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation nachbeobachtet.

In der Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT) wurden 903 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ausgewertet, die auf andere systemische Therapien unzureichend ansprachen, diese nicht vertrugen oder eine Kontraindikation aufwiesen. Die Studie verglich die Wirksamkeit von Ustekinumab mit Etanercept und untersuchte die Sicherheit von Ustekinumab und Etanercept. Während des 12-wöchigen, aktiv kontrollierten Teils der Studie erhielten die Patienten randomisiert

entweder zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept, 45 mg Ustekinumab in den Wochen 0 und 4 oder 90 mg Ustekinumab in den Wochen 0 und 4.

In den Psoriasis-Studien 1 und 2 stimmten die Krankheitsmerkmale bei Studienbeginn generell in allen Behandlungsgruppen überein, mit einem mittleren PASI-Ausgangsscore von 17 bis 18, einer mittleren Ausgangs-*Body-Surface-Area* (BSA)  $\geq 20$  und einem mittleren *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zwischen 10 und 12. Annähernd ein Drittel (Psoriasis-Studie 1) und ein Viertel (Psoriasis-Studie 2) der Studienteilnehmer hatten eine psoriatische Arthritis (PsA). Eine ähnliche Krankheitschwere wurde auch in der Psoriasis-Studie 3 beobachtet.

Primärer Endpunkt in diesen Studien war der Anteil der Patienten, der ein PASI-75-Ansprechen von Studienbeginn bis Woche 12 erzielte (siehe Tabellen 4 und 5).

Tabelle 4 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Psoriasis-Studie 1 (PHOENIX 1) und Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2)

	Woche 12 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)			Woche 28 3 Dosen (Woche 0, Woche 4 und Woche 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Psoriasis-Studie 1</b>					
Anzahl der randomisierten Patienten	255	255	256	250	243
PASI-50-Ansprechen N (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
PASI-75-Ansprechen N (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
PASI-90-Ansprechen N (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
nach PGA <sup>b</sup> abgeheilt oder minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Anzahl der Patienten $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153
PASI-75-Ansprechen N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Anzahl der Patienten $> 100$ kg	89	87	92	86	90
PASI-75-Ansprechen N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Psoriasis-Studie 2</b>					
Anzahl der randomisierten Patienten	410	409	411	397	400
PASI-50-Ansprechen N (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
PASI-75-Ansprechen N (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
PASI-90-Ansprechen N (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
nach PGA <sup>b</sup> abgeheilt oder minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Anzahl der Patienten $\leq 100$ kg	290	297	289	287	280
PASI-75-Ansprechen N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Anzahl der Patienten $> 100$ kg	120	112	121	110	119
PASI-75-Ansprechen N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  für 45 mg oder 90 mg Ustekinumab im Vergleich zu Placebo (PBO).

<sup>b</sup> PGA = Globale Beurteilung durch den Arzt

Tabelle 5 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Woche 12 in Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT)

	Psoriasis-Studie 3		
	Etanercept 24 Dosen (50 mg zweimal in der Woche)	Ustekinumab 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)	
		45 mg	90 mg
Anzahl der randomisierten Patienten	347	209	347
PASI-50-Ansprechen N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
PASI-75-Ansprechen N (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
PASI-90-Ansprechen N (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
nach PGA abgeheilt oder minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	251	151	244
PASI-75-Ansprechen N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Anzahl der Patienten > 100 kg	96	58	103
PASI-75-Ansprechen N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

<sup>a</sup> p < 0,001 für 45 mg oder 90 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept.

<sup>b</sup> p = 0,012 für 45 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept.

In der Psoriasis-Studie 1 war die Aufrechterhaltung des PASI 75 bei kontinuierlicher Behandlung dem Absetzen der Behandlung signifikant überlegen (p < 0,001). Bei jeder Ustekinumab-Dosis wurden ähnliche Ergebnisse gesehen. Nach 1 Jahr (Woche 52) waren 89% der Patienten, die in die Erhaltungstherapie re-randomisiert wurden, im Vergleich zu 63% der Patienten, die in den Placebo-Arm re-randomisiert wurden (Absetzen der Behandlung), PASI-75-Responder (p < 0,001). Nach 18 Monaten (Woche 76) waren 84% der Patienten, die in die Erhaltungstherapie re-randomisiert wurden, PASI-75-Responder im Vergleich zu 19% der Patienten, die re-randomisiert Placebo erhalten hatten (Absetzen der Behandlung). Nach 3 Jahren (Woche 148) waren 82% der in die Erhaltungstherapie re-randomisierten Patienten PASI-75-Responder. Nach 5 Jahren (Woche 244) waren 80% der in die Erhaltungstherapie re-randomisierten Patienten PASI-75-Responder.

Von den Patienten, die re-randomisiert Placebo erhielten und die nach einem Verlust von ≥ 50% der PASI-Verbesserung wieder mit ihrem ursprünglichen Ustekinumab-Behandlungsregime begannen, erlangten 85% innerhalb von 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Therapie ein PASI-75-Ansprechen.

In der Psoriasis-Studie 1 zeigten sich im Vergleich zu Placebo in Woche 2 und Woche 12 in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe im DLQI signifikant größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert. Die Verbesserung hielt bis Woche 28 an. In der Psoriasis-Studie 2 wurden in Woche 4 und 12 ähnlich signifikante Verbesserungen beobachtet, die bis Woche 24 anhielten. In der Psoriasis-Studie 1 waren in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe Verbesserungen der Nagel-Psoriasis (*Nail Psoriasis Severity Index*), der SF-36-Summscores der körperlichen und mentalen Komponente und dem mit der visuellen Analog-Skala (VAS) gemessenen Juckreiz im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant. In der Psoriasis-Studie 2 waren die Werte in der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) und im *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant besser.

#### Psoriatische Arthritis (PsA) (Erwachsene)

Es wurde gezeigt, dass Ustekinumab die Anzeichen und Symptome, die körperliche Funktionsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA verbessert sowie die Progressionsrate der Schädigung der peripheren Gelenke reduziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien mit 927 Patienten mit aktiver PsA (≥ 5 geschwollene Gelenke und ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke) trotz Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) oder krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) untersucht. Die PsA-Diagnose

bestand bei den Patienten dieser Studien seit mindestens 6 Monaten. Es wurden Patienten mit allen PsA-Subtypen eingeschlossen, einschließlich solche mit polyartikulärer Arthritis ohne Nachweis von Rheumaknoten (39%), Spondylitis mit peripherer Arthritis (28%), asymmetrischer peripherer Arthritis (21%), distaler interphalangealer Beteiligung (12%) sowie Arthritis mutilans (0,5%). Über 70% bzw. 40% der Patienten in beiden Studien hatten bei Studienbeginn eine Enthesitis bzw. Dactylitis. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Ustekinumab 45 mg, 90 mg oder Placebo subkutan in Woche 0 und 4 zugewiesen, gefolgt von einer Dosierung alle 12 Wochen. Annähernd 50% der Patienten setzten die Behandlung unter stabil bleibenden MTX-Dosen ( $\leq 25$  mg/Woche) fort.

In der PsA-Studie 1 (PSUMMIT I) und der PsA-Studie 2 (PSUMMIT II) waren 80% bzw. 86% der Patienten mit DMARDs vorbehandelt. In Studie 1 war eine Vorbehandlung mit Tumornekrose-Faktor-(TNF) $\alpha$ -Inhibitoren nicht zulässig. In Studie 2 war die Mehrzahl der Patienten (58%, n = 180) mit einem oder mehreren TNF $\alpha$ -Inhibitoren vorbehandelt, von denen über 70% ihre Anti-TNF $\alpha$ -Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgebrochen hatten.

#### *Anzeichen und Symptome*

Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Ustekinumab in Woche 24 zu signifikanten Verbesserungen bei den Messungen der Krankheitsaktivität. Primärer Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 24 ein Ansprechen gemäß den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) von 20 erzielten. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 6 aufgeführt.

*Tabelle 6 Anzahl der Patienten, die in den Psoriasis-Arthritis-Studien 1 (PSUMMIT I) und 2 (PSUMMIT II) in Woche 24 ein klinisches Ansprechen erreichten*

	Psoriasis-Arthritis-Studie 1			Psoriasis-Arthritis-Studie 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
<b>Anzahl der randomisierten Patienten</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
ACR-20-Ansprechen, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
ACR-50-Ansprechen, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
ACR-70-Ansprechen, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
<i>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
PASI-75-Ansprechen, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
PASI-90-Ansprechen, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Kombiniertes PASI-75- und ACR-20-Ansprechen, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Anzahl der Patienten <math>\leq 100</math> kg</b>	<b>154</b>	<b>153</b>	<b>154</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>73</b>
ACR-20-Ansprechen, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
PASI-75-Ansprechen, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Anzahl der Patienten <math>&gt; 100</math> kg</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>50</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>31</b>
ACR-20-Ansprechen, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)

<i>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	41	40	38	26	22	24
PASI-75-Ansprechen, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup>  $p = \text{NS}$  (nicht signifikant)

<sup>d</sup> Anzahl der Patienten mit psoriatischer Hautbeteiligung von  $\geq 3\%$  BSA (*Body Surface Area*) bei Aufnahme

Das ACR-20-, -50- und -70-Ansprechen verbesserte sich fortlaufend und wurde bis zur Woche 52 (PsA-Studien 1 und 2) bzw. Woche 100 (PsA-Studie 1) aufrechterhalten. In der PsA-Studie 1 wurde in Woche 100 unter 45 mg bzw. 90 mg ein ACR-20-Ansprechen von 57% bzw. 64% erreicht. In der PsA-Studie 2 wurde in Woche 52 unter 45 mg bzw. 90 mg ein ACR-20-Ansprechen von 47% bzw. 48% erreicht.

Auch der Anteil der Patienten, der ein Ansprechen nach den modifizierten *PsA Response Criteria* (PsARC) erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo signifikant größer. Das PsARC-Ansprechen wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten. Ein größerer Anteil der mit Ustekinumab behandelten Patienten, die Spondylitis mit peripherer Arthritis als primären Befund hatten, zeigte in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung des *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI-) Scores um 50 bzw. 70%.

Das in den Ustekinumab-Behandlungsgruppen beobachtete Ansprechen war bei den Patienten mit oder ohne begleitendes MTX ähnlich und wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten. In Woche 24 erzielten mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren vorbehandelte Patienten, die Ustekinumab erhielten, ein besseres Ansprechen als Patienten, die Placebo erhielten (das ACR-20-Ansprechen in Woche 24 betrug 37% bzw. 34% unter 45 mg bzw. 90 mg im Vergleich zu 15% unter Placebo;  $p < 0,05$ ). Das Ansprechen wurde bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

Bei Patienten mit Enthesitis und/oder Daktylitis bei Aufnahme wurde in der PsA-Studie 1 in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Enthesitis- und Daktylitis-Scores beobachtet. In der PsA-Studie 2 wurde in Woche 24 in der 90-mg-Ustekinumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des Enthesitis-Scores und eine numerische Verbesserung des Daktylitis-Scores (statistisch nicht signifikant) beobachtet. Die Verbesserungen des Enthesitis und Daktylitis-Scores wurden bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten.

#### *Radiologisches Ansprechen*

Die strukturellen Schäden in Händen und Füßen wurden als Veränderung gegenüber dem Ausgangsbefund des van-der-Heijde-Sharp-Gesamtscores (vdH-S-Score), der für PsA durch Hinzufügen der distalen interphalangealen Gelenke modifiziert wurde, bewertet. Es wurde eine präspezifizierte, integrierte Analyse durchgeführt, die die Daten von 927 Studienteilnehmern aus den PsA-Studien 1 und 2 umfasste. Ustekinumab zeigte im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Rückgang der Progressionsrate der strukturellen Schäden, gemessen als Veränderung des modifizierten vdH-S-Gesamtscores von Studienbeginn bis Woche 24 (der mittlere Score  $\pm$  SD betrug  $0,97 \pm 3,85$  in der Placebogruppe im Vergleich zu  $0,40 \pm 2,11$  bzw.  $0,39 \pm 2,40$  in den Ustekinumab-45-mg- ( $p < 0,05$ ) bzw. -90-mg-Gruppen ( $p < 0,001$ )). Dieser Effekt wurde durch die PsA-Studie 1 beeinflusst. Die Wirkung gilt, unabhängig von einer begleitenden MTX-Anwendung, als bewiesen und wurde bis einschließlich Woche 52 (integrierte Analyse) bzw. 100 (PsA-Studie 1) aufrechterhalten.

#### *Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Mit Ustekinumab behandelte Patienten zeigten in Woche 24 gemäß Bewertung mit dem *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI) eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch bedeutsame Verbesserung von  $\geq 0,3$  gegenüber dem Ausgangswert des HAQ-DI erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserung der HAQ-DI-Scores gegenüber dem Ausgangsbefund wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten.

Im Vergleich zu Placebo gab es in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 eine signifikante Verbesserung der DLQI-Scores, die bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten wurden. In der PsA-Studie 2 gab es in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F-) Scores. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch signifikante Verbesserung bezüglich Fatigue (4 Punkte im FACIT-F) erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserungen der FACIT-Scores wurden bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ustekinumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 6 bis 11 Jahren in den Indikationen mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis und juvenile idiopathische Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### *Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*

Es konnte gezeigt werden, dass Ustekinumab die Anzeichen und Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren verbessert.

Die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit 110 pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht (CADMUS). Die Patienten erhielten randomisiert in Woche 0 und 4 und dann alle 12 Wochen entweder Placebo (n = 37), die empfohlene Ustekinumabdosis (siehe Abschnitt 4.2; n = 36) oder die Hälfte der empfohlenen Ustekinumabdosis (n = 37) jeweils als subkutane Injektion. In Woche 12 wurden die Patienten, die Placebo erhielten, auf eine Behandlung mit Ustekinumab umgestellt.

Für die Studie waren diejenigen Patienten geeignet, die einen PASI von  $\geq 12$ , einen PGA-Score von  $\geq 3$  und eine betroffene BSA von mindestens 10% hatten und für die eine systemische Therapie oder Phototherapie indiziert war. Etwa 60% der Patienten hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Etwa 11% der Patienten hatten zuvor Biologika erhalten.

Primärer Endpunkt war derjenige Anteil der Patienten, der in Woche 12 einen PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) erreichte. Zu den sekundären Endpunkten gehörten eine PASI-Verbesserung um 75% (PASI 75) und 90% (PASI 90), eine Änderung des *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) und eine Änderung des *Pediatric-Quality-of-Life-Inventory* (PedsQL-) Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert jeweils in Woche 12. In Woche 12 zeigten die mit Ustekinumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Psoriasis und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 7).

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen nach Erstanwendung der Studienmedikation bezüglich der Wirksamkeit nachbeobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) und PASI 75 zeigte Unterschiede zwischen der mit Ustekinumab und der mit Placebo behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Visite nach Studienbeginn in Woche 4; ein Maximum wurde in Woche 12 erreicht. Verbesserungen bezüglich PGA, PASI, CDLQI und PedsQL wurden über den Beobachtungszeitraum bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten (Tabelle 7).



Tabelle 7 Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte in Woche 12 und Woche 52

<b>Pädiatrische Psoriasis-Studie(CADMUS)</b>			
	<b>Woche 12</b>		<b>Woche 52</b>
	Placebo	Empfohlene Ustekinumabdosis	Empfohlene Ustekinumabdosis
	N (%)	N (%)	N (%)
Anzahl der randomisierten Patienten	37	36	35
<b>PGA</b>			
PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) <sup>a</sup>	20 (57,1%)
PGA-Score erscheinungsfrei (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) <sup>a</sup>	13 (37,1%)
<b>PASI</b>			
PASI-75-Ansprechen	4 (10,8%)	29 (80,6%) <sup>a</sup>	28 (80,0%)
PASI-90-Ansprechen	2 (5,4%)	22 (61,1%) <sup>a</sup>	23 (65,7%)
PASI-100-Ansprechen	1 (2,7%)	14 (38,9%) <sup>a</sup>	13 (37,1%)
<b>CDLQI</b>			
CDLQI von 0 oder 1 <sup>b</sup>	6 (16,2%)	18 (50,0%) <sup>c</sup>	20 (57,1%)
<b>PedsQL</b>			
Änderung gegenüber dem Ausgangswert, mittel (SD) <sup>d</sup>	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) <sup>e</sup>	7,26 (10,92)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> CDLQI: Der CDLQI ist ein dermatologischer Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkung eines Hautproblems auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Ein CDLQI von 0 oder 1 deutet auf eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität des Kindes hin.

<sup>c</sup> p = 0,002

<sup>d</sup> PedsQL: Der PedsQL Gesamtscore stellt ein allgemeines Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar, das zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen entwickelt wurde. Für die Placebogruppe in Woche 12, N = 36

<sup>e</sup> p = 0,028

Während der placebokontrollierten Studienphase bis einschließlich Woche 12 war die Wirksamkeit beider Dosisgruppen – empfohlene und halbe empfohlene Dosis – hinsichtlich des primären Endpunkts im Allgemeinen vergleichbar (69,4% bzw. 67,6%), obwohl es Anzeichen für eine Dosis-Wirkung-Beziehung bei strengeren Effizienzkriterien gab (z. B. PGA erscheinungsfrei (0), PASI 90). Über Woche 12 hinaus war die Wirksamkeit in der Gruppe, die die empfohlene Dosis erhielt, im Allgemeinen höher und anhaltender als in der Gruppe, die die Hälfte der empfohlenen Dosis erhielt und in der häufiger ein moderater Wirksamkeitsverlust gegen Ende jedes 12-wöchigen Dosierungsintervalls beobachtet wurde. Die Sicherheitsprofile waren bei der empfohlenen und der halben empfohlenen Dosis vergleichbar.

### Morbus Crohn

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* [CDAI]-Score von  $\geq 220$  und  $\leq 450$ ) untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus zwei 8-wöchigen Studien zur intravenösen Induktion (UNITI-1 und UNITI-2), gefolgt von einer 44-wöchigen randomisierten Studie zur subkutanen Erhaltungstherapie (IM-UNITI; *randomized withdrawal maintenance study*), was insgesamt einer Therapiedauer von 52 Wochen entspricht.

In die Induktionsstudien waren 1.409 Patienten eingeschlossen (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Der primäre Endpunkt in beiden Induktionsstudien war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um  $\geq 100$  Punkte) in Woche 6. Daten zur Wirksamkeit wurden von beiden Studien bis einschließlich Woche 8 erfasst und ausgewertet. Gleichzeitige Gaben von oralen Corticosteroiden, Immunmodulatoren, Aminosalicylaten und

Antibiotika waren erlaubt und 75% der Patienten erhielten weiterhin mindestens eine dieser Medikationen. In beiden Studien erhielten die Patienten in Woche 0 randomisiert eine einmalige intravenöse Gabe entweder entsprechend der empfohlenen auf dem Körpergewicht basierenden Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), eine Fixdosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo.

Die Patienten in UNITI-1 hatten auf eine oder mehrere vorherige Anti-TNF $\alpha$ -Therapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen. Etwa 48% der Patienten hatten auf 1 vorherige Anti-TNF $\alpha$ -Therapie und 52% auf 2 oder 3 vorherige Anti-TNF $\alpha$ -Therapien nicht angesprochen. 29,1% der Patienten dieser Studie hatten dabei initial unzureichend angesprochen (primäre Non-Responder); 69,4% hatten ein Ansprechen, das jedoch verloren ging (sekundäre Non-Responder) und 36,4% hatten die Anti-TNF $\alpha$ -Therapien nicht vertragen.

Die Patienten in UNITI-2 hatten auf mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Corticosteroiden und Immunmodulatoren, nicht angesprochen und waren entweder Anti-TNF $\alpha$ -naiv (68,6%) oder hatten vorher eine Anti-TNF $\alpha$ -Therapie erhalten und auf diese auch angesprochen (31,4%).

Sowohl in UNITI-1 als auch UNITI-2 war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen und Remission in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo signifikant größer (Tabelle 8). Klinisches Ansprechen und Remission waren in den mit Ustekinumab behandelten Patienten bereits in Woche 3 signifikant und nahmen bis einschließlich Woche 8 weiter zu. In diesen Induktionsstudien war die Wirksamkeit in der Gruppe mit der auf dem Körpergewicht basierenden Dosis größer und länger anhaltend als in der Gruppe mit der 130-mg-Dosis. Deshalb ist die auf dem Körpergewicht basierende Dosis die empfohlene Dosis für die intravenöse Induktion.

Tabelle 8 Induktion von klinischem Ansprechen und Remission in UNITI-1 und UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Empfohlene Ustekinumab -dosis N = 249	Placebo N = 209	Empfohlene Ustekinumab- dosis N = 209
Klinische Remission, Woche 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
70-Punkte-Ansprechen, Woche 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
70-Punkte-Ansprechen, Woche 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150. Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich

70-Punkte-Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Scores um mindestens 70 Punkte

\* Anti-TNF $\alpha$ -Versagen

\*\* Versagen auf konventionelle Therapien

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

In der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) wurden 388 Patienten untersucht, die in den Studien UNITI-1 und UNITI-2 in Woche 8 der Induktion mit Ustekinumab ein klinisches Ansprechen (Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte) erreicht hatten. Die Patienten erhielten 44 Wochen lang randomisiert ein subkutanes Erhaltungsregime von entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo (zur empfohlenen Erhaltungsdosierung siehe Abschnitt 4.2).

In Woche 44 war der Anteil der Patienten mit anhaltendem klinischem Ansprechen und Remission in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe signifikant größer als in der Placebogruppe (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Aufrechterhaltung von klinischem Ansprechen und Remission in IM-UNITI (Woche 44; 52 Wochen nach Einleitung der Induktionsdosis)

	<b>Placebo*</b>  n = 131 <sup>†</sup>	<b>90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen</b>  n = 128 <sup>†</sup>	<b>90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen</b>  n = 129 <sup>†</sup>
Klinische Remission	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Klinisches Ansprechen	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Corticosteroidfreie klinische Remission	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Klinische Remission bei Patienten, die zu Beginn der Erhaltungstherapie in Remission waren	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
aus Studie CRD3002 (UNITI-2) <sup>§</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
die Anti-TNF $\alpha$ -naiv sind	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
aus Studie CRD3001 (UNITI-1) <sup>¶</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150. Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich

\* Die Placebogruppe bestand aus Patienten, die auf Ustekinumab angesprochen und zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert Placebo erhalten hatten.

<sup>†</sup> Patienten mit klinischem 100-Punkte-Ansprechen auf Ustekinumab zu Beginn der Erhaltungstherapie

<sup>§</sup> Patienten, die nicht auf die konventionelle Therapie, aber auf die Anti-TNF $\alpha$ -Therapie ansprechen

<sup>¶</sup> Patienten, die Anti-TNF $\alpha$ -refraktär waren/es nicht vertrugen

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominell signifikant (p < 0,05)

In IM-UNITI konnte bei 29 von 129 Patienten das Ansprechen auf Ustekinumab bei einer Behandlung alle 12 Wochen nicht aufrechterhalten werden, sodass erlaubt wurde, die Dosis so anzupassen, dass sie Ustekinumab alle 8 Wochen erhielten. Ein Verlust des Ansprechens war als ein CDAI-Score  $\geq$  220 Punkte und ein Anstieg des CDAI-Score um  $\geq$  100 Punkte gegenüber Studienbeginn definiert. 41,4% dieser Patienten erreichten 16 Wochen nach der Dosisanpassung eine klinische Remission.

Patienten, die in den UNITI-1- und UNITI-2-Induktionsstudien in Woche 8 auf die Ustekinumab-Induktion klinisch nicht ansprechen (476 Patienten), wurden in den nicht randomisierten Teil der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) aufgenommen und erhielten zu diesem Zeitpunkt eine subkutane Injektion mit 90 mg Ustekinumab. Acht Wochen später sprachen 50,5% dieser Patienten klinisch an und erhielten die Erhaltungsdosen alle 8 Wochen weiter. Von den Patienten mit fortgeführter Erhaltungsdosierung sprach die Mehrzahl in Woche 44 weiterhin an (68,1%) bzw. erreichte eine Remission (50,2%). Dies ist vergleichbar mit derjenigen Patientenanzahl, die initial auf die Ustekinumab-Induktion angesprochen hatte.

Von den 131 Patienten, die auf die Ustekinumab-Induktion ansprechen und zu Beginn der Erhaltungsstudie in die Placebogruppe randomisiert wurden, ging bei 51 in der Folge das Ansprechen verloren und sie erhielten alle 8 Wochen 90 mg Ustekinumab subkutan. Die Mehrzahl der Patienten, bei denen das Ansprechen verloren ging, nahm die Behandlung mit Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen nach der Induktionsinfusion wieder auf. Von diesen 51 Patienten erreichten 70,6% 16 Wochen nach Erhalt der ersten subkutanen Ustekinumabdosis ein klinisches Ansprechen und 39,2% eine klinische Remission.

In der IM-UNITI-Studie durften Patienten, die bis Woche 44 an der Studie teilgenommen hatten, die Behandlung in einer Verlängerung der Studie fortsetzen. Bei diesen Patienten wurden klinische Remission und Ansprechen bis einschließlich Woche 92 sowohl für TNF-Versager als auch für Versager konventioneller Systemtherapien im Allgemeinen aufrechterhalten.

### Endoskopie

In einer Substudie wurde das endoskopische Erscheinungsbild der Mukosa in 252 Patienten mit einer zu Studienbeginn vorliegenden endoskopischen Bestimmung der Krankheitsaktivität untersucht. Der primäre Endpunkt war die Änderung des *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD)* von Studienbeginn an - einem zusammengesetzten Score aus dem Vorliegen/der Größe der Ulzerationen, dem Anteil der Mukosaoberfläche, der mit Ulzerationen bedeckt ist, dem Anteil der Mukosaoberfläche, der durch andere Läsionen betroffen ist und dem Vorliegen/der Art von Verengungen/Strikturen über 5 Ileo-Kolonsegmente hinweg. In Woche 8 war die Änderung des SES-CD-Scores nach einer einzigen intravenösen Induktionsdosis in der Ustekinumabgruppe größer (n = 155, mittlere Änderung = -2,8) als in der Placebogruppe (n = 97, mittlere Änderung = -0,7; p = 0,012).

### Fistel-Ansprechen

In einer Patientensubgruppe mit sezernierenden Fisteln bei Studienbeginn (8,8%; n = 26) erreichten 12/15 (80%) der mit Ustekinumab behandelten Patienten im Verlauf von 44 Wochen ein Fistel-Ansprechen (definiert als  $\geq 50\%$ ige Abnahme der Anzahl der sezernierenden Fisteln gegenüber Studienbeginn in der Induktionsstudie im Vergleich zu 5/11 (45,5%) bei den Placebo-exponierten Patienten.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)* und dem SF-36-Fragebogen bewertet. In Woche 8 zeigten Patienten, die Ustekinumab erhielten, sowohl in UNITI-1 als auch UNITI-2 im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere und klinisch bedeutende Verbesserungen im IBDQ-Gesamtscore und im Gesamtscore der mentalen Komponente des SF-36 sowie im Gesamtscore der körperlichen Komponente des SF-36 in UNITI-2. Diese Verbesserungen wurden im Allgemeinen im Vergleich zu Placebo in der IM-UNITI-Studie bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bis einschließlich Woche 44 besser aufrechterhalten. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde während der Verlängerung der Studie bis einschließlich Woche 92 generell aufrechterhalten.

### Immunogenität

Während der Behandlung mit Ustekinumab können sich Antikörper gegen Ustekinumab entwickeln, die meist neutralisierend wirken. Die Bildung von Antikörpern gegen Ustekinumab ist sowohl mit einer erhöhten Clearance als auch mit einer verminderten Wirksamkeit von Ustekinumab assoziiert, außer bei Patienten mit Morbus Crohn, bei denen keine verminderte Wirksamkeit beobachtet wurde. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern gegen Ustekinumab und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle festgestellt.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ustekinumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Morbus Crohn gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration ( $t_{max}$ ) betrug 8,5 Tage bei gesunden Personen, denen eine Einzeldosis von 90 mg subkutan verabreicht wurde. Bei Patienten mit Psoriasis waren die mittleren  $t_{max}$ -Werte von Ustekinumab nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von entweder 45 mg oder 90 mg mit denen gesunder Personen vergleichbar.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ustekinumab nach einer einzelnen subkutanen Gabe wurde bei Patienten mit Psoriasis auf 57,2% geschätzt.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen lag in der terminalen Phase ( $V_z$ ) nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung bei Patienten mit Psoriasis zwischen 57 und 83 ml/kg.

### Biotransformation

Der genaue Stoffwechselweg von Ustekinumab ist nicht bekannt.

### Elimination

Die mittlere systemische Clearance (CL) lag nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung an Patienten mit Psoriasis zwischen 1,99 und 2,34 ml/Tag/kg. Die mittlere Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Ustekinumab betrug bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn ungefähr 3 Wochen und bewegte sich in allen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis zwischen 15 und 32 Tagen. In einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug bei Patienten mit Psoriasis apparente Clearance (CL/F) und apparentes Verteilungsvolumen (V/F) 0,465 l/Tag bzw. 15,7 l. Die CL/F von Ustekinumab wurde nicht vom Geschlecht beeinflusst. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es einen Trend zu einer höheren Ustekinumab-Clearance bei Patienten gab, die positiv auf Ustekinumab-Antikörper getestet wurden.

### Dosislinearität

Die systemische Verfügbarkeit von Ustekinumab ( $C_{max}$  und AUC) erhöhte sich ungefähr dosisproportional bei Patienten mit Psoriasis nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung von Dosen zwischen 0,09 mg/kg und 4,5 mg/kg oder nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von Dosen zwischen ungefähr 24 mg und 240 mg.

### Einzelosis versus Mehrfachdosen

Serumkonzentrationszeitprofile von Ustekinumab nach Verabreichung einer einzelnen oder mehrerer subkutaner Dosen waren im Allgemeinen vorhersagbar. Bei Patienten mit Psoriasis wurden Steady-state-Serumkonzentrationen von Ustekinumab nach initialen subkutanen Dosen in Woche 0 und 4, gefolgt von einer Dosis alle 12 Wochen bis Woche 28 erreicht. Die mittleren Steady-state-Talkonzentrationen bewegten sich zwischen 0,21 µg/ml und 0,26 µg/ml (45 mg) und zwischen 0,47 µg/ml und 0,49 µg/ml (90 mg). Bei einer subkutanen Verabreichung alle 12 Wochen kam es im Zeitverlauf zu keiner offensichtlichen Akkumulation der Serum-Ustekinumabkonzentration.

Beginnend in Woche 8 wurden Patienten mit Morbus Crohn nach einer intravenösen Dosis von ~ 6 mg/kg alle 8 oder 12 Wochen subkutane Erhaltungsdosen von 90 mg Ustekinumab verabreicht. Die Steady-state-Ustekinumabkonzentration wurden bis Beginn der zweiten Erhaltungsdosis erreicht. Die mittleren Steady-state-Talkonzentrationen bewegten sich zwischen 1,97 µg/ml und 2,24 µg/ml bzw. 0,61 µg/ml und 0,76 µg/ml bei 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen. Die Steady-state-Talkonzentrationen von Ustekinumab waren nach 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen mit höheren klinischen Remissionsraten verbunden als die Steady-state-Talkonzentrationen nach 90 mg alle 12 Wochen.

### Auswirkung des Gewichts auf die Pharmakokinetik

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von Psoriasis-Patienten wurde festgestellt, dass das Körpergewicht die bedeutendste Kovariable ist, die die Clearance von Ustekinumab beeinflusst. Die mittlere CL/F war bei Patienten mit einem Gewicht > 100 kg um ungefähr 55% höher als bei Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg. Das mittlere V/F war bei Patienten mit einem Gewicht > 100 kg ungefähr 37% höher als bei Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg. Die mittleren Talkonzentrationen von Ustekinumab waren bei Patienten mit höherem Gewicht (> 100 kg) in der 90-mg-Gruppe mit denen von Patienten mit einem niedrigeren Gewicht (≤ 100 kg) in der 45-mg-Gruppe vergleichbar. Eine konfirmatorische populationspharmakokinetische Analyse der Daten von Patienten mit psoriatischer Arthritis ergab ähnliche Ergebnisse.

### Besondere Patientengruppen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung vor.

Es wurden keine spezifischen Studien mit älteren Patienten durchgeführt.

Die Pharmakokinetik von Ustekinumab war bei Psoriasis-Patienten mit asiatischer und nicht-asiatischer Herkunft generell vergleichbar.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde die Variabilität der CL von Ustekinumab durch Körpergewicht, Serumkonzentration von Albumin, CRP, Versagerstatus des TNF-Antagonisten, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (asiatische versus nicht-asiatische) und Antikörperstatus gegenüber Ustekinumab beeinflusst; dabei war das Körpergewicht die wichtigste Kovariable, die das Verteilungsvolumen beeinflusste. Die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren hatte keine signifikante Auswirkung auf die Verfügbarkeit von Ustekinumab. Der Einfluss dieser statistisch signifikanten Kovariablen auf die entsprechenden PK-Parameter lag bei Berechnung über einen repräsentativen Bereich der Werte oder Kategorien der Kovariablen innerhalb von  $\pm 20\%$ , was innerhalb der beobachteten allgemeinen Variabilität der PK von Ustekinumab liegt.

In der populationspharmakokinetischen Analyse gab es keine Hinweise auf eine Auswirkung von Tabak oder Alkohol auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab.

Die Serum-Ustekinumabkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren mit Psoriasis, die mit der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, waren im Allgemeinen mit der erwachsenen Patienten mit Psoriasis vergleichbar, die mit der Erwachsenenendosis behandelt wurden. Die Serumkonzentrationen von Ustekinumab waren bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis, die mit der Hälfte der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, im Allgemeinen niedriger als die der erwachsenen Patienten.

#### Regulierung von CYP450-Enzymen

Die Auswirkungen von IL-12 oder IL-23 auf die Regulierung von CYP450-Enzymen wurden in einer *In-vitro*-Studie an humanen Hepatozyten untersucht. Sie zeigte, dass IL-12 und/oder IL-23 bei Konzentrationen von 10 ng/ml die humanen CYP450-Enzymaktivitäten (von CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, oder 3A4) nicht ändern (siehe Abschnitt 4.5).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren (z. B. Organtoxizität) für den Menschen erkennen. In Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität mit *Cynomolgus*-Affen wurden weder unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fertilitätsindices noch Geburtsdefekte oder Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei Anwendung eines analogen IL-12/23-Antikörpers bei Mäusen wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die weiblichen Fertilitätsindices beobachtet.

Die Dosen in tierexperimentellen Studien waren bis zu ca. 45-fach höher als die höchste äquivalente Dosis, die Psoriasis-Patienten verabreicht werden soll und resultierten bei Affen in mehr als 100-fach höheren als den bei Menschen beobachteten Spitzenkonzentrationen im Serum.

Studien zur Karzinogenität wurden mit Ustekinumab aufgrund des Mangels an geeigneten Modellen für einen Antikörper ohne Kreuzreaktivität auf Nager-IL-12/23-p40 nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin  
Histidinmonohydrochlorid-monohydrat  
Polysorbat 80  
Sucrose  
Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

STELARA 45 mg Injektionslösung  
2 Jahre

STELARA 90 mg Injektionslösung  
2 Jahre

STELARA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
3 Jahre

STELARA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche oder Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

STELARA 45 mg Injektionslösung  
0,5 ml Lösung in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, die mit einem beschichteten Butylgummistopfen verschlossen ist.

STELARA 90 mg Injektionslösung  
1 ml Lösung in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, die mit einem beschichteten Butylgummistopfen verschlossen ist.

STELARA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
0,5 ml Lösung in einer 1-ml-Spritze aus Typ-I-Glas mit einer daran befestigten Edelstahlnadel und einer Nadelhülle, die Kautschuk (ein Latexderivat) enthält. Die Spritze ist mit einem passiven Sicherheitsschutz versehen.

STELARA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
1 ml Lösung in einer 1-ml-Spritze aus Typ-I-Glas mit einer daran befestigten Edelstahlnadel und einer Nadelhülle, die Kautschuk (ein Latexderivat) enthält. Die Spritze ist mit einem passiven Sicherheitsschutz versehen.

STELARA ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche oder in einer Packung mit 1 Fertigspritze erhältlich.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung in der STELARA-Durchstechflasche oder Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Die Lösung muss vor der subkutanen Verabreichung visuell auf Schwebstoffe oder Verfärbung überprüft werden. Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend, farblos bis hellgelb und kann wenige kleine durchsichtige oder weiße Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für proteinhaltige Lösungen nicht ungewöhnlich. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt oder

trübe ist oder wenn sie Schwebstoffe aufweist. Vor der Verabreichung soll STELARA Raumtemperatur erreichen (ungefähr eine halbe Stunde). Detaillierte Angaben zur Anwendung sind in der Gebrauchsinformation zur Verfügung gestellt.

STELARA enthält keine Konservierungsstoffe. Daher sollen nicht verwendete Arzneimittelreste, die in der Durchstechflasche und der Spritze verblieben sind, nicht weiterverwendet werden. STELARA wird als sterile Durchstechflasche oder Fertigspritze zum Einmalgebrauch geliefert. Fertigspritze, Nadel und Durchstechflasche dürfen niemals wiederverwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

STELARA 45 mg Injektionslösung  
EU/1/08/494/001

STELARA 90 mg Injektionslösung  
EU/1/08/494/002

STELARA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
EU/1/08/494/004

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

11/2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.