

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STELARA® 45 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1κ-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

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).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

STELARA ist für die Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in Diagnose und Behandlung der Psoriasis oder der psoriatischen Arthritis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

Plaque-Psoriasis

Es wird eine initiale Dosierung 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 Dosierung 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 (≥ 65 Jahre)

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

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

STELARA wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosiseempfehlungen abgegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren

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

Tabelle 1

Empfohlene STELARA-Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis

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

^a 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 s. Tabelle 2. Das errechnete Volumen sollte auf 0,01 ml aufgerundet werden und mittels einer skalierten 1-ml-Spritze verabreicht werden.

Tabelle 2

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

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung (kg)	Dosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung (kg)	Dosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)
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.

Art der Anwendung

STELARA ist subkutan zu injizieren. Wenn möglich, sollen die Bereiche der Haut, die Psoriasis aufweisen, als Injektionsstellen vermieden werden.

Nach einer sachgemäßen Schulung zur subkutanen 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. Umfangreiche 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 AnwendungInfektionen

Ustekinumab kann unter Umständen das Risiko von Infektionen erhöhen und latente Infektionen reaktivieren. In klinischen Studien wurden bei Patienten, die STELARA erhielten, schwere 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 schwere 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 soll mit Vorsicht vorgegangen werden, 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 ihrer Krankengeschichte, sollten hinsichtlich des Auftretens von nicht-melanozytärem Hautkrebs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, in einigen Fällen mehrere Tage nach der Behandlung. Anaphylaxie und Angioödem traten auf.

Wenn eine anaphylaktische oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf-

tritt, soll eine geeignete Therapie eingeleitet und die Verabreichung von STELARA abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen

Es wird nicht empfohlen, Lebendvirusimpfstoffe oder Lebendbakterienimpfstoffe (wie Bacillus Calmette Guérin (BCG)) gleichzeitig mit STELARA zu verabreichen. An Patienten, die kurz vorher Lebendvirusimpfstoffe oder Lebendbakterienimpfstoffe erhalten hatten, wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Bei Patienten, die STELARA erhalten, sind zur sekundären Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe keine Daten verfügbar. 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 Hilfestellung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollen die verordnenden Ärzte die Fachinformationen der spezifischen Impfstoffe einsehen.

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

Eine Langzeit-Behandlung mit STELARA unterdrückt nicht die humorale Immunantwort auf Pneumokokken-Polysaccharide oder Tetanus-Vakzine (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 evaluiert. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die begleitende Anwendung von MTX die Sicherheit und 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, soll mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Immuntherapie

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

Schwere 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 PatientengruppenÄltere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten mit 65 Jahren und älter, die STELARA erhielten, wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. Die Anzahl der Patienten mit 65 Jahren und älter 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 für Infektionen gibt, soll bei der Behandlung von Älteren mit Vorsicht vorgegangen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt. In den populationspharmakokinetischen Analysen der Phase-III-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 durch die begleitende Anwendung von MTX, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und oralen Corticosteroiden oder die vorherige Exposition mit TNFα-Inhibitoren bei Patienten mit psoriatischer Arthritis 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 evaluiert. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die begleitende Anwendung von MTX die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA nicht zu beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 15 Wochen nach der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ustekinumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche

Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als eine Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von STELARA in der Schwangerschaft vorzugsweise zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab beim Menschen in die Muttermilch übertritt. 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 die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die STELARA-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der STELARA-Therapie für die Frau getroffen werden.

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 Perioden der klinischen Studien mit Ustekinumab zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis bei Erwachsenen waren Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege. Die meisten wurden als leicht eingestuft und machten einen Abbruch der Studienmedikation nicht erforderlich. Die schwerste Nebenwirkung, die unter STELARA berichtet wurde, waren schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 3 beschriebenen Daten zur Sicherheit geben die Ustekinumab-Exposition bei Erwachsenen aus 7 kontrollierten Phase-2- und Phase-3-Studien mit 4.135 Patienten mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis wieder, von denen 3.256 mindestens 6 Monate, 1.482 mindestens 4 Jahre und 838 mindestens 5 Jahre exponiert waren.

Tabelle 3 zeigt eine Liste der Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis bei Erwachsenen sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden. Die Nebenwirkungen werden 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

Tabelle 3 Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Dentale Infektionen, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis Gelegentlich: Cellulitis, Herpes zoster, Virusinfektion der oberen Atemwege
Störungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria) Selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen Gelegentlich: Facialisparese
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Oropharyngeale Schmerzen Gelegentlich: Verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhö, Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Pruritus Gelegentlich: Pustulöse Psoriasis, Exfoliation der Haut 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)

($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis waren Infektionsrate und Rate schwerer Infektionen bei mit Ustekinumab behandelten Patienten ähnlich. In der placebokontrollierten Periode der klinischen Studien mit Patienten mit Psoriasis und Patienten mit psoriatischer Arthritis betrug die Infektionsrate 1,27 pro Patientenbeobachtungsjahr bei mit Ustekinumab behandelten Patienten und 1,17 bei mit Placebo behandelten Patienten. Schwere Infektionen betragen 0,01 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (5 schwere Infektionen in 616 Patientenbeobachtungsjahren) und 0,01 bei den mit Placebo behandelten Patienten (4 schwere Infektionen in 287 Patientenbeobachtungsjahren) (siehe Abschnitt 4.4).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Perioden der klinischen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis, die 9.848 Expositionsjahren bei 4.135 Patienten entsprachen, betrug die mittlere Beobachtungszeit 1,1 Jahre: 3,2 Jahre für die Psoriasis-Studien und 1,0 Jahre für die Studien zur psoriatischen Arthritis. Die Infektionsrate betrug 0,86 pro Patientenbeobachtungsjahr bei mit Ustekinumab behandelten Patienten. Die Rate schwerer Infektionen betrug 0,01 pro

Patientenbeobachtungsjahr bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (107 schwere Infektionen in 9.848 Patientenbeobachtungsjahren). Die berichteten schweren Infektionen umfassten Divertikulitis, Cellulitis, Pneumonie, Sepsis, Appendicitis und Cholecystitis.

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

Maligne Tumoren

In der placebokontrollierten Periode der klinischen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, 0,16 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (1 Patient in 615 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,35 bei den mit Placebo behandelten Patienten (1 Patient in 287 Patientenbeobachtungsjahren). Die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs betrug 0,65 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (4 Patienten in 615 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,70 bei den mit Placebo behandelten Patienten (2 Patienten in 287 Patientenbeobachtungsjahren).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Perioden der klinischen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis, die 9.848 Expositionsjahren bei 4.135 Patienten entsprachen, betrug die mittlere Beobachtungszeit 1,1 Jahre: 3,2 Jahre für die Psoriasis-Studien und 1,0 Jahre für die Studien zur psoriatischen Arthritis. Maligne Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, wurden

bei 55 Patienten in 9.830 Patientenbeobachtungsjahren berichtet (Inzidenz von 0,56 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei mit Ustekinumab behandelten Patienten). Die Inzidenz der malignen Tumore, die bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten erfasst wurde, war vergleichbar mit der Inzidenz, die in der Normalbevölkerung erwartet wird (standardisiertes Inzidenzverhältnis 0,92 [95 % Konfidenzintervall: 0,69; 1,20] 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 0,50 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre (49 Patienten in 9.815 Patientenbeobachtungsjahren). Das Verhältnis von Patienten mit Basalzell- versus Plattenepithelkarzinomen (4:1) ist mit dem Verhältnis, wie es in der Normalbevölkerung erwartet wird, vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Immunogenität

In klinischen Studien entwickelten weniger als 8 % der mit Ustekinumab behandelten Patienten Antikörper gegen Ustekinumab. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern gegen Ustekinumab und der Entwicklung von Reaktionen an der Injektionsstelle festgestellt. Die Mehrzahl der Patienten, die Antikörper gegen Ustekinumab entwickelten, hatten neutralisierende Antikörper. Die Wirksamkeit war bei Patienten mit Antikörpern gegen Ustekinumab tendenziell niedriger, jedoch schloss das Vorliegen von Antikörpern ein klinisches Ansprechen nicht aus.

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Plaque-Psoriasis. Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in einer Phase-III-Studie mit 110 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren über einen Zeitraum von bis zu 60 Wochen 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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen,

Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 6 10 37 12 34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1κ-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-12Rβ₁-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-12Rβ₁-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⁺ 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 und psoriatischer Arthritis assoziiert.

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

Immunisierung

Während der Langzeitexposition in der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) zeigten die über mindestens 3,5 Jahre mit STELARA behandelten erwachsenen Patienten eine ähnliche Antikörperantwort auf Pneumokokken-Polysaccharide 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)

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, bei denen inadäquates Ansprechen, Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen Ciclosporin, MTX oder PUVA vorlagen, verglichen.

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 randomisierten Patienten erhielten eine 45-mg- bzw. 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 auf Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg) in Woche 12 und 16, gefolgt von einer Dosisgabe alle 12 Wochen. Ursprünglich Ustekinumab randomisierte 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 Ausgangswert), wurden erneut randomisiert und erhielten entweder Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo (d. h. Aussetzen der Therapie). In Woche 40 Placebo re-randomisierte Patienten begannen erneut mit Ustekinumab und dem ursprünglichen Dosierungsregime, 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 nachverfolgt.

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. Ustekinumab randomisierte 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 auf Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg). Alle Patienten wurden bis zu 52 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienbehandlung nachverfolgt.

In der Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT) wurden 903 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ausgewertet, die auf andere systemische Therapien nicht adäquat ansprachen, diese nicht vertrugen oder eine Kontraindikation aufwiesen. Die Studie verglich die Wirksamkeit von Ustekinumab gegenüber Etanercept und evaluierte die Sicherheit von Ustekinumab und Etanercept. Während des 12-wöchigen, aktiv kontrollierten Teils der Studie erhielten die Patienten randomisiert zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept, 45 mg Ustekinumab in

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
Psoriasis-Studie 1					
Anzahl der randomisierten Patienten	255	255	256	250	243
PASI-50-Ansprechen N (%)	26 (10 %)	213 (84 %)ª	220 (86 %)ª	228 (91 %)	234 (96 %)
PASI-75-Ansprechen N (%)	8 (3 %)	171 (67 %)ª	170 (66 %)ª	178 (71 %)	191 (79 %)
PASI-90-Ansprechen N (%)	5 (2 %)	106 (42 %)ª	94 (37 %)ª	123 (49 %)	135 (56 %)
nach PGA ^b abgeheilt oder minimal N (%)	10 (4 %)	151 (59 %)ª	156 (61 %)ª	146 (58 %)	160 (66 %)
Anzahl der Patienten ≤ 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 %)
Psoriasis-Studie 2					
Anzahl der randomisierten Patienten	410	409	411	397	400
PASI-50-Ansprechen N (%)	41 (10 %)	342 (84 %)ª	367 (89 %)ª	369 (93 %)	380 (95 %)
PASI-75-Ansprechen N (%)	15 (4 %)	273 (67 %)ª	311 (76 %)ª	276 (70 %)	314 (79 %)
PASI-90-Ansprechen N (%)	3 (1 %)	173 (42 %)ª	209 (51 %)ª	178 (45 %)	217 (54 %)
nach PGA ^b abgeheilt oder minimal N (%)	18 (4 %)	277 (68 %)ª	300 (73 %)ª	241 (61 %)	279 (70 %)
Anzahl der Patienten ≤ 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 %)

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

^b PGA = Globale Beurteilung des Arztes

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 %)ª
PASI-75-Ansprechen N (%)	197 (57 %)	141 (67 %)ª	256 (74 %)ª
PASI-90-Ansprechen N (%)	80 (23 %)	76 (36 %)ª	155 (45 %)ª
nach PGA abgeheilt oder minimal N (%)	170 (49 %)	136 (65 %)ª	245 (71 %)ª
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 %)

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

^b p = 0,012 für 45 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept.

den Wochen 0 und 4 oder 90 mg Ustekinumab in den Wochen 0 und 4.

In den Psoriasis-Studien 1 und 2 waren die Ausgangskrankheitsmerkmale generell in allen Behandlungsgruppen einheitlich, mit einem mittleren PASI-Ausgangsscore von

17 bis 18, einer mittleren Ausgangs-Body-Surface-Area (BSA) ≥ 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 Krankheitsschwere wurde 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).

In der Psoriasis-Studie 1 war die Aufrechterhaltung des PASI 75 bei kontinuierlicher Behandlung im Vergleich zum Absetzen der Behandlung signifikant überlegen (p < 0,001). Ähnliche Ergebnisse wurden bei jeder Ustekinumab-Dosis 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 (Abbruch der Behandlung), PASI-75-Responder (p < 0,001). Nach 18 Monaten (Woche 76) waren 84 % der Patienten, die in die Erhaltungstherapie re-randomisiert waren, PASI-75-Responder im Vergleich zu 19 % der Patienten, die re-randomisiert Placebo erhielten (Abbruch 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 erneut 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 signifikante größere Verbesserungen zum Ausgangswert. Die Verbesserung wurde bis Woche 28 aufrechterhalten. In der Psoriasis-Studie 2 wurden in Woche 4 und 12 gleichermaßen signifikante Verbesserungen beobachtet, die bis Woche 24 aufrechterhalten wurden. In der Psoriasis-Studie 1 waren in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe Verbesserungen der Nagel-Psoriasis (*Nail Psoriasis Severity Index*), in den *Physical and Mental Component Summary Scores* des SF-36 und in der Itch-Visuelle-Analog-Skala (VAS) im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant. In der Psoriasis-Studie 2 waren die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) und der *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) im Vergleich zu Placebo in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe ebenfalls signifikant besser.

Psoriatische Arthritis (PsA) (Erwachsene)

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

Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien mit

STELARA® 45 mg Injektionslösung

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
Anzahl der randomisierten Patienten	206	205	204	104	103	105
ACR-20-Ansprechen, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %)a	101 (50 %)a	21 (20 %)	45 (44 %)a	46 (44 %)a
ACR-50-Ansprechen, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %)a	57 (28 %)a	7 (7 %)	18 (17 %)b	24 (23 %)a
ACR-70-Ansprechen, N (%)	5 (2 %)	25 (12 %)a	29 (14 %)a	3 (3 %)	7 (7 %)c	9 (9 %)c
Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA^d	146	145	149	80	80	81
PASI-75-Ansprechen, N (%)	16 (11 %)	83 (57 %)a	93 (62 %)a	4 (5 %)	41 (51 %)a	45 (56 %)a
PASI-90-Ansprechen, N (%)	4 (3 %)	60 (41 %)a	65 (44 %)a	3 (4 %)	24 (30 %)a	36 (44 %)a
Kombiniertes PASI-75- und ACR-20- Ansprechen, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %)a	62 (42 %)a	2 (3 %)	24 (30 %)a	31 (38 %)a
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR-20-Ansprechen, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)a	78 (51 %)a	17 (23 %)	32 (43 %)a	34 (47 %)a
Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA^d	105	105	111	54	58	57
PASI-75- Ansprechen, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)a	73 (66 %)a	4 (7 %)	31 (53 %)a	32 (56 %)a
Anzahl der Patienten > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR-20- Ansprechen, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)a	23 (46 %)a	4 (13 %)	13 (45 %)a	12 (39 %)a
Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA^d	41	40	38	26	22	24
PASI-75- Ansprechen, N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)a	20 (53 %)a	0	10 (45 %)a	13 (54 %)a

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$ (nicht signifikant)

^d Anzahl der Patienten mit psoriatischer Hautbeteiligung von ≥ 3 % BSA (Body Surface Area) bei Aufnahme

927 Patienten mit aktiver PsA (≥ 5 geschwollene Gelenke und ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke) trotz Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) bewertet. Die PsA-Diagnose bestand bei den Patienten dieser Studie seit mindestens 6 Monaten. Es wurden Patienten mit allen PsA-Subtypen eingeschlossen, einschließlich solche mit polyartikulärer Arthritis ohne Evidenz 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 beider Studien hatten eine Enthesitis bzw. Daktylitis bei Aufnahme. 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 bleibender MTX-Dosis (≤ 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)-Inhibitoren nicht zulässig. In Studie 2 war die Mehrzahl der Patienten (58 %, $n = 180$) mit einem oder mehreren TNF-Inhibitoren vorbehandelt, von denen über 70 % ihre Anti-TNF-Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgebrochen hatten.

Anzeichen und Symptome

Im Vergleich zu Placebo resultierte die Behandlung mit Ustekinumab in Woche 24 in 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 gezeigt.

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 über 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.

Das Ansprechen war bei Patienten in den Ustekinumab-Behandlungsgruppen mit begleitendem MTX oder ohne MTX ähnlich und wurde bis über Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten. In Woche 24 erzielten mit TNF-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 Placebo mit 15 %; $p < 0,05$). Das Ansprechen wurde bis über 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 der Enthesitis-Scores und eine numerische Verbesserung der Daktylitis-Scores (statistisch nicht signifikant) beobachtet. Die Verbesserungen der Enthesitis-Scores und Daktylitis-Scores wurden bis über Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten.

Radiologisches Ansprechen

Die Strukturschädigungen in Händen und Füßen wurden als Veränderungen gegenüber dem Ausgangsbefund mit dem Gesamt-van-der-Heijde-Sharp-Score (vdH-S-Score), der für PsA durch Hinzufügen der distalen interphalangealen Handgelenke modifiziert wurde, bewertet. Es wurde eine vorspezifizierte, integrierte Analyse durchgeführt, die die Daten von 927 Probanden aus den PsA-Studien 1 und 2 umfasste. Ustekinumab zeigte im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Rückgang der Progressionsrate der Strukturschädigung, die als Veränderung zwischen dem Ausgangsbefund und Woche 24 mit dem modifizierten Gesamt-vdH-S-Score gemessen wurde (der mittlere \pm SD-Score 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 zur 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 Funktion. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch bedeutsame Verbesserung von $\geq 0,3$ gegenüber dem Ausgangswert im HAQ-DI erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserung im HAQ-DI-Score gegenüber dem Ausgangsbefund wurde bis über Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten. Im Vergleich zu Placebo gab es in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 eine signifikante Verbesserung in den DLQI-Scores, die bis über 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 in den *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F)-Scores. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch signifikante Verbesserung bezüglich Fatigue (4 Punkte in der FACIT-F) erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Verbesserungen in den FACIT-Scores wurden bis zur Woche 52 aufrechterhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Ustekinumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von 6 bis 11 Jahren zu mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und zu juveniler idiopathischer 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-III-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 Ustekinumab-Dosis (siehe Abschnitt 4.2; $n = 36$) oder die Hälfte der empfohlenen Ustekinumab-Dosis ($n = 37$) jeweils durch subkutane Injektion. In Woche 12 wurden die Patienten, die Placebo erhielten, auf eine Ustekinumab-Behandlung umgestellt.

Für die Studie waren diejenigen Patienten geeignet, die einen PASI von ≥ 12 , einen

PGA-Score von ≥ 3 , eine betroffene BSA von mindestens 10 % hatten und für die eine systemische Therapie oder Phototherapie indiziert war. Etwa 60 % der Patienten erhielten zuvor eine konventionelle systemische Therapie oder Phototherapie. 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 derjenigen Patienten mit einem PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) und PASI 75 zeigte Unterschiede zwischen der mit Ustekinumab gegenüber der mit Placebo behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Visite in Woche 4; ein Maximum wurde in Woche 12 erreicht. Verbesserungen bezüglich PGA, PASI, CDLQI

und PedsQL wurden über den Beobachtungszeitraum bis Woche 52 aufrechterhalten (Tabelle 7).

Während der placebokontrollierten Studienphase bis Woche 12 war die Wirksamkeit beider Dosierungsgruppen – empfohlene und halbierte empfohlene Dosis – hinsichtlich des primären Endpunkts im Allgemeinen vergleichbar: 69,4 % bzw. 67,6 %, obwohl es Anzeichen für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei strengeren Effizienzkriterien gab (zum Beispiel PGA erscheinungsfrei (0), PASI 90). Über die Woche 12 hinaus war die Wirksamkeit in der Gruppe, die die empfohlene Dosierung erhielt, im Allgemeinen höher und anhaltender im Vergleich zu der Gruppe, die die Hälfte der empfohlenen Dosierung erhielt und bei der häufiger ein moderater Wirksamkeitsverlust gegen Ende jedes 12-wöchigen Dosierungsintervalls beobachtet wurde. Die Sicherheitsprofile beider Dosierungsgruppen (empfohlen vs. reduziert) waren vergleichbar.

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.

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

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

a $p < 0,001$

b 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.

c $p = 0,002$

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

e $p = 0,028$

STELARA® 45 mg Injektionslösung

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

Verteilung

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen in der Endphase (V_z) nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung an Patienten mit Psoriasis betrug 57 bis 83 ml/kg.

Biotransformation

Der genaue Stoffwechselweg von Ustekinumab ist nicht bekannt.

Elimination

Die mittlere systemische Clearance (CL) nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung an Patienten mit Psoriasis betrug 1,99 bis 2,34 ml/Tag/kg.

Die mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ustekinumab betrug bei Patienten mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis ungefähr 3 Wochen und bewegte sich in allen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis zwischen 15 und 32 Tagen.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse betrugen 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 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 ungefähr dosisproportional.

Einzeldosis versus Mehrfachdosen

Serumkonzentrations-Zeitprofile von Ustekinumab nach Verabreichung einer einzelnen oder mehrerer subkutaner Dosen waren im Allgemeinen vorhersagbar. Steady-state-Serumkonzentrationen von Ustekinumab wurden nach initialen subkutanen Dosen in Woche 0 und Woche 4, gefolgt von einer Dosis alle 12 Wochen, in Woche 28 erzielt. Der mittlere Steady-state-Talspiegel bewegte sich bei Patienten mit Psoriasis 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 Serumkonzentration von Ustekinumab.

Auswirkung des Gewichts auf die Pharmakokinetik

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von Psoriasis-Patienten wurde herausgefunden, dass das Körpergewicht die signifikanteste 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 um ungefähr 37 % höher als bei Patienten mit

einem Gewicht ≤ 100 kg. Die mittleren Talspiegel von Ustekinumab waren bei Patienten mit höherem Gewicht (> 100 kg) in der 90-mg-Gruppe mit denen von Patienten mit einem niedrigen Gewicht (≤ 100 kg) in der 45-mg-Gruppe vergleichbar. Eine konfirmatorische populationspharmakokinetische Analyse der Daten von Patienten mit psoriatischer Arthritis ergab ähnliche Ergebnisse.

Besondere Populationen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für 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 oder nicht-asiatischer Herkunft generell vergleichbar.

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

Die Serumkonzentrationen von Ustekinumab bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren mit Psoriasis, die mit der empfohlenen gewichtsbezogenen Dosis behandelt wurden, waren im Allgemeinen vergleichbar mit denjenigen erwachsener Patienten mit Psoriasis, die die für sie vorgesehene Dosis erhielten. Die Serumkonzentrationen von Ustekinumab bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis, die die Hälfte der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis erhalten hatten, waren im Allgemeinen niedriger im Vergleich zu 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 Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, einschließlich pharmakologischer Auswertungen zur Sicherheit, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren (z. B. Organtoxizität) für den Menschen erkennen. In Entwicklungs- und Reproduktionstoxizitätsstudien mit Cynomolgus-Affen wurden weder unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fertilitätsindizes noch Geburtsdefekte oder Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei Anwendung eines analogen IL-12/23-Antikörpers an Mäusen wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die weiblichen Fertilitätsindizes 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 bei Menschen beobachteten Serumspitzenspiegeln.

Karzinogenitätsstudien mit Ustekinumab wurden 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
Histidinhydrochlorid-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

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Lösung in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, die mit einem beschichteten Butylgummistopfen verschlossen ist. STELARA ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung in der STELARA-Durchstechflasche 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 fremde Schwebstoffe vorhanden sind. 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 sollten nicht verwendete Arzneimittelreste, die in der Durchstechflasche oder in der Spritze verblieben sind, nicht weiter verwendet werden. Die Spritze, die Nadel und die Durchstechflasche dürfen niemals erneut verwendet werden. STELARA wird als sterile Durchstechflasche zum Einmalgebrauch geliefert. 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)

EU/1/08/494/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Januar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt