

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze für den Einmalgebrauch 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.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Dosierung

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 auf die Therapie nach bis zu 28 Behandlungswochen nicht 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 2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Aufgrund von fehlenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird STELARA für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

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

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 sich Patienten STELARA selbst injizieren, wenn der behandelnde Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine angemessene Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten müssen angewiesen werden, die komplette Menge STELARA gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren. Umfangreiche Anweisungen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage angegeben.

Für weitere Angaben zur Vorbereitung und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

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 unter klinisch relevante, aktive Infektion).

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Latexüberempfindlichkeit

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

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.

Gleichzeitige Therapie mit Immunsuppressiva

Die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht evaluiert. 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.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten über 65 Jahren, die STELARA erhielten, wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 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

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse 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 (>50% der untersuchten Population) über mindestens 90% der Studiendauer gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden.

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

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).

Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht evaluiert (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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 syste-

Tabelle 1 – Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Psoriasis-Studien und Erfahrungen nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis Häufig: Cellulitis, Virusinfektion der oberen Atemwege
Störungen des Immunsystems	Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria) Selten: schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Pharyngale Schmerzen, verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Pruritus
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Müdigkeit, Erythem an der Injektionsstelle Gelegentlich: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen, Schwellung, Pruritus, Verhärtung, Hämorrhagie, Bluterguss und Reizung)

misch 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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten beschriebenen Daten zur Sicherheit geben die Exposition mit Ustekinumab in 3 Studien mit 2.266 Patienten wieder, von denen 1.970 mindestens 6 Monate, 1.285 mindestens 1 Jahr und 373 mindestens 18 Monate exponiert waren.

Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden berichtet:

- schwere Infektionen
- maligne Tumoren

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10%) in kontrollierten und nichtkontrollierten Gruppen der klinischen Psoriasis-Studien mit Ustekinumab waren Nasopharyngitis und Infektion der oberen Atemwege. Die meisten wurden als leicht eingestuft und machten einen Abbruch der Studienbehandlung nicht erforderlich.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Psoriasis-Studien sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Anwendung der

folgenden Kategorien klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 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.

Infektionen

In kontrollierten Studien mit Psoriasis-Patienten waren Infektionsrate und Rate schwerer Infektionen bei mit Ustekinumab behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der placebo-kontrollierten Periode der klinischen Studien mit Psoriasis-Patienten betrug die Infektionsrate 1,39 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten und 1,21 bei mit Placebo behandelten Patienten. Schwere Infektionen traten bei 0,01 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung der mit Ustekinumab behandelten Patienten auf (5 schwere Infektionen in 407 Patientenjahren der Nachbeobachtung) und bei 0,02 der mit Placebo behandelten Patienten (3 schwere Infektionen in 177 Patientenjahren der Nachbeobachtung) (siehe Abschnitt 4.4).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Gruppen der klinischen Psoriasis-Studien betrug die Infektionsrate 1,24 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten. Die Inzidenz schwerer Infektionen betrug 0,01 pro Patientenjahr der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (24 schwere Infektionen in 2.251 Patientenjahren der Nachbeobachtung) und die berichteten schweren Infektionen umfassten Cellulitis, Divertikulitis, Osteomyelitis, virale Infektionen, Gastroenteritis, Pneumonie und Harnwegsinfekte.

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

Maligne Tumoren

In der placebokontrollierten Phase der klinischen Psoriasis-Studien betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs 0,25 pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (1 Patient in 406 Patientenjahren der Nachbeobachtung) im Vergleich zu 0,57 bei placebobehandelten Patienten (1 Patient in 177 Patientenjahren der Nachbeobachtung). Die Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs betrug 0,74 pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (3 Patienten in 406 Patientenjahren der Nachbeobachtung) im Vergleich zu 1,13 bei placebobehandelten Patienten (2 Patienten in 176 Patientenjahren der Nachbeobachtung).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Gruppen der klinischen Psoriasis-Studien betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs, 0,36 pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (8 Patienten in 2.249 Patientenjahren der Nachbeobachtung) und berichtete maligne Tumore umfassten Brust-, Dickdarm-, Kopf- und Hals-, Nieren-, Prostata- und Schilddrüsenkarzinome. Die Rate maligner Tumore, die bei mit Ustekinumab behandelten Patienten berichtet wurde, war vergleichbar mit der Rate, die in der allgemeinen Bevölkerung erwartet wird (standardisiertes Inzidenzverhältnis = 0,68 [95% Konfidenzintervall: 0,29; 1,34]). Die Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs betrug 0,80 pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten (18 Patienten in 2.245 Patientenjahren der Nachbeobachtung) (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien mit Ustekinumab wurden Hautausschlag und Urtikaria jeweils bei <2% der Patienten beobachtet.

Immunogenität

Annähernd 50% der mit Ustekinumab behandelten Patienten entwickelten Antikörper gegen Ustekinumab mit allgemein niedrigem Titer. Eine offensichtliche Korrelation zwischen Antikörperentwicklung und Reaktionen an der Injektionsstelle wurde nicht festgestellt. Bei Patienten, die Antikörperpositiv gegen Ustekinumab waren, war die Wirksamkeit tendenziell niedriger, jedoch schließt das Vorliegen von Antikörpern ein klinisches Ansprechen nicht aus.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 4,5 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 mit hoher Affinität und Spezifität an die p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine IL-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Aktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es diese Zytokine daran hindert, an ihr 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 Rezeptor-tragenden Zelle bei. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, die von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen, wie Makrophagen und dendritischen Zellen, sezerniert werden. IL-12 und IL-23 wirken an der Immunfunktion mit, indem sie zur Aktivierung der Natürlichen Killerzellen (NK) sowie CD4⁺ T-Zell-differenzierung und -aktivierung beitragen. Eine abnormale Regulierung von IL-12 und IL-23 wurde mit immunvermittelten Erkrankungen, wie Psoriasis, assoziiert. Ustekinumab verhindert die Mitwirkung von IL-12 und IL-23 an der Immunzellaktivierung, wie intrazellulärer Signalgebung und Zytokinsekretion. Man geht davon aus, dass Ustekinumab die Signalgebung und die Zytokin-kaskaden, die relevant in der Psoriasispathologie sind, so unterbricht.

Klinische Wirksamkeit

Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien an 1996 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 wegen Ciclosporin, Methotrexat 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 den Wochen 0 und 4 oder 90 mg Ustekinumab in den Wochen 0 und 4.

In den Psoriasis-Studien 1 und 2 waren die Ausgangsmerkmale 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 2 und 3).

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. In 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 ($p < 0,001$). In Woche 76 waren

Tabelle 2 – 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 3 – Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Woche 12 in Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT)

	Psoriasis-Studie 3		
	Etanercept 24 Dosen (50 mg zwei mal 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%) ^b	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.

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).

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.

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 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.

Metabolisierung

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 ungefähr 3 Wochen und bewegte sich in allen Psoriasis-Studien 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 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.

Einzel- vs. 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 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 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.

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.

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 pharmakolo-

gischen Auswertungen zur Sicherheit, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren (z. B. Organtoxizität) für den Menschen erkennen. In Entwicklungs- und Reproduktionstoxizitätsstudien an 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

Sucrose
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
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

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

STELARA wird als sterile Lösung in einer 1-ml-Spritze zum Einmalgebrauch aus Typ-I-Glas geliefert, mit einer daran befestigten Edelstahl-nadel und einer Nadelhülle, die Kautschuk (ein Latexderivat) enthält. Die Spritze ist mit einem passiven Sicherheitschutz versehen. STELARA ist in einer Packung mit 1 Fertigspritze erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung in der STELARA 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 Produkt darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt oder trübe ist oder wenn fremde Schwebstoffe vorhanden sind. Vor der Verabrei-

chung 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 Reste, die in der Spritze verblieben sind, nicht weiter verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/494/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Januar 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2011

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin