FACHINFORMATION

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Usymro 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 130 mg Ustekinumab in 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters, CHO) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Polysorbat-Gehalt
Der Gehalt an Polysorbat 80 in Usymro 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 0,40 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Lösung ist klar, farblos bis hellgelb, mit einem pH-Wert von 5,7-6,3 und einer Osmolalität von 260-340 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Morbus Crohn bei Erwachsenen

Usymro 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 (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Usymro ist indiziert für die Behandlung von mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

Colitis ulcerosa

Usymro ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Usymro Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist für die Anwendung unter der Anleitung und Überwachung eines in Diagnose und Behandlung des Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa erfahrenen Arztes vorgesehen.
Usymro Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nur für die intravenöse Induktionsdosis verwendet werden.

Dosierung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Die Behandlung mit Usymro ist mit einer auf dem Körpergewicht basierenden intravenösen Einzeldosis einzuleiten. Die Infusionslösung wird aus der in Tabelle 1 angegebenen Anzahl an Durchstechflaschen mit Usymro 130 mg zusammengestellt (zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6).

Tabelle 1 Initiale intravenöse Dosis von Usymro

Körpergewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Dosierung	**Empfohlene Dosis[a]**	**Anzahl der 130 mg Durchstechflaschen**
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg bis ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] etwa 6 mg/kg

Die erste subkutane Dosis soll 8 Wochen nach der intravenösen Dosis gegeben werden. Zum anschließenden subkutanen Dosierungsschema siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation der Usymro Injektionslösung (Durchstechflasche) und Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Usymro wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab 2 Jahren)
Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg (BSA-basierte Dosierung)
Die Behandlung ist mit einer auf der Körperoberfläche (*body surface area*, BSA) basierenden intravenösen (i.v.) Einzeldosis einzuleiten, siehe Tabelle 2. Die Infusionslösung wird aus der in Tabelle 2 angegebenen Anzahl von Durchstechflaschen mit Usymro 130 mg zusammengestellt.

Tabelle 2: Initiale intravenöse Dosis von Usymro

BSA-Bereich (m^2) des Patienten zum Zeitpunkt der Dosierung Körpergewicht < 40 kg	**Empfohlene Dosis (mg)**	**Volumen der Infusionslösung (ml)**	**Anzahl der 130 mg Durchstechflaschen**
0,40 bis < 0,62	130 mg	26 ml	1 Durchstechflasche
0,62 bis < 0,95	200 mg	40 ml	2 Durchstechflaschen

BSA-Bereich (m^2) des Patienten zum Zeitpunkt der Dosierung Körpergewicht < 40 kg	Empfohlene Dosis (mg)	Volumen der Infusionslösung (ml)	Anzahl der 130 mg Durchstechflaschen
0,95 bis < 1,25	260 mg	52 ml	2 Durchstechflaschen
≥ 1,25	325 mg	65 ml	3 Durchstechflaschen

Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (gewichtsbasierte Dosierung)
Die Behandlung mit Usymro ist mit einer auf dem Körpergewicht basierenden intravenösen Einzeldosis einzuleiten. Die Infusionslösung wird aus der in Tabelle 3 angegebenen Anzahl von Durchstechflaschen mit Usymro 130 mg zusammengestellt (zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6).

Tabelle 3 Initiale intravenöse Dosis von Usymro

Körpergewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis[a]	Anzahl der 130 mg Durchstechflaschen
≥ 40 kg bis ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg bis ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] etwa 6 mg/kg

Die erste subkutane Dosis soll 8 Wochen nach der intravenösen Dosis gegeben werden. Zum anschließenden subkutanen Dosierungsschema siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation der Usymro Injektionslösung (Durchstechflasche) und Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Usymro zur Behandlung des Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen unter 2 Jahren und unter 10 kg sind bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Usymro zur Behandlung von Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Usymro 130 mg ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es ist über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde zu verabreichen. Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, 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 biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Ustekinumab kann unter Umständen das Risiko von Infektionen erhöhen und latente Infektionen reaktivieren. In klinischen Studien und bei Psoriasis-Patienten in einer Beobachtungsstudie nach der

Markteinführung wurden bei Patienten, die Ustekinumab erhielten, schwerwiegende bakterielle Infektionen, Pilz- und Virusinfektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen, darunter die Reaktivierung einer Tuberkulose, andere opportunistische bakterielle Infektionen (einschließlich atypische Mykobakterieninfektion, Listerienmeningitis, Legionellenpneumonie und Nokardiose), opportunistische Pilzinfektionen, opportunistische Virusinfektionen (einschließlich durch Herpes simplex 2 verursachte Enzephalitis) und parasitäre Infektionen (einschließlich okuläre Toxoplasmose), wurden bei mit Ustekinumab behandelten Patienten gemeldet.

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

Vor Beginn der Behandlung mit Usymro sollen Patienten auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Usymro darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion muss vor Beginn der Behandlung mit Usymro 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 Usymro in Betracht gezogen werden. Patienten, die Usymro 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 Usymro 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 Ustekinumab in klinischen Studien erhielten, sowie Psoriasis-Patienten, die Ustekinumab in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung erhielten, entwickelten kutane und nicht kutane maligne Tumoren (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Malignität kann bei Psoriasis-Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung mit anderen Biologika behandelt wurden, höher sein.

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 Ustekinumab erhielten. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine Anwendung von Usymro 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 Hautkrebs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen

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 Usymro abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen auf die Infusion, wurden in der Zeit nach der Markteinführung gemeldet.

Wenn eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktion beobachtet wird, soll eine geeignete Therapie eingeleitet und Ustekinumab abgesetzt werden.

Nach Markteinführung wurden Fälle allergischer Alveolitis, eosinophiler Pneumonie und nichtinfektiöser organisierender 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).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt und zerebrovaskulärer Insult, wurden bei Psoriasis-Patienten, die Ustekinumab erhielten, in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung beobachtet. Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Ustekinumab regelmäßig überprüft werden.

Impfungen

Es wird nicht empfohlen, Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe (wie *Bacillus Calmette Guérin* (BCG)) gleichzeitig mit Usymro 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 Ustekinumab erhalten, liegen keine Daten vor. Vor einer Impfung mit Lebendviren oder lebenden Bakterien muss die Behandlung mit Usymro 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.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder so lange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar sind.

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

Eine Langzeitbehandlung mit Usymro 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 Ustekinumab 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 Ustekinumab nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. Wird die gleichzeitige Anwendung von anderen Immunsuppressiva und Usymro oder ein Wechsel von anderen biologischen Immunsuppressiva in Erwägung gezogen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Immuntherapie

Ustekinumab wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Immuntherapie gegen eine Allergie unterzogen haben. Ob Usymro 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 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 Usymro abgesetzt werden.

Lupusbedingte Erkrankungen

Bei mit Ustekinumab behandelten Patienten wurden Fälle lupusbedingter Erkrankungen gemeldet, darunter kutaner Lupus erythematodes und Lupus-ähnliches Syndrom. Wenn Läsionen auftreten, insbesondere an sonnenexponierten Hautstellen oder zusammen mit einer Arthralgie, soll der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen. Wenn die Diagnose einer lupusbedingten Erkrankung bestätigt wird, soll Ustekinumab abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren, die Ustekinumab erhielten, wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten in klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Usymro enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“. Für die Infusion wird Usymro aber mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung verdünnt. Dies ist bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 6.6).

Dieses Arzneimittel enthält 10,4 mg Polysorbat 80 (E 433) pro 130 mg/26 ml Durchstechflasche entsprechend 0,40 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollen nicht zusammen mit Usymro gegeben werden.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar sind.

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 nicht beeinflusst durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), 6-Mercaptopurin, Azathioprin und oralen Corticosteroiden bei Patienten mit psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Ustekinumab nicht beeinflusst durch eine vorherige TNFα-Antagonisten-Exposition bei Patienten mit psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn, oder eine vorherige Biologika-Exposition (z. B. TNFα-Antagonisten und/oder Vedolizumab) bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie und einer Phase-1-Studie bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn 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 Ustekinumab 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 Ustekinumab nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab 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

Daten aus einer moderaten Anzahl prospektiv erfasster Schwangerschaften nach Ustekinumab-Exposition mit bekanntem Ausgang, darunter mehr als 450 Schwangerschaften, bei denen die Exposition während des ersten Trimesters erfolgte, deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko schwerer kongenitaler Fehlbildungen beim Neugeborenen hin.

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).

Die verfügbaren klinischen Erfahrungen sind jedoch begrenzt. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Usymro während der Schwangerschaft vermieden werden.

Ustekinumab ist plazentagängig und wurde im Serum von Säuglingen nach der Entbindung von Patientinnen nachgewiesen, die während der Schwangerschaft mit Ustekinumab behandelt wurden. Die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt, jedoch kann das Infektionsrisiko bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, nach der Geburt erhöht sein. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder so lange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar sind.

Stillzeit

Begrenzte Daten aus der veröffentlichten Literatur deuten darauf hin, dass Ustekinumab beim Menschen in sehr 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 durch Ustekinumab 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 Usymro zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Usymro-Therapie für die Frau berücksichtigt 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

Usymro 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 in den kontrollierten Phasen der klinischen Studien bei Erwachsenen waren Nasopharyngitis (trat bei 6,9 % der mit Ustekinumab behandelten Patienten und bei 5,4 % der Patienten unter Placebo auf) und Kopfschmerzen (traten bei 7,0 % der mit Ustekinumab behandelten Patienten und bei 5,2 % der Patienten unter Placebo auf). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Ustekinumab berichtet wurden, waren schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die im Folgenden beschriebenen Daten zur Sicherheit geben die Ustekinumab-Exposition bei Erwachsenen in 14 Phase-2- und Phase-3-Studien mit 6 710 Patienten (4 135 mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis, 1 749 mit Morbus Crohn und 826 mit Colitis ulcerosa) wieder. Diese umfassen Ustekinumab-Expositionen in den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa über mindestens 6 Monate (4 577 Patienten) oder mindestens 1 Jahr (3 648 Patienten). 2 194 Patienten mit Psoriasis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa wurden mindestens 4 Jahre behandelt, während 1 148 Patienten mit Psoriasis oder Morbus Crohn mindestens 5 Jahre behandelt wurden.

Tabelle 4 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 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 4 Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis Gelegentlich: Zellulitis, dentale Infektionen, Herpes zoster, Infektion der unteren Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, vulvovaginale Pilzinfektion
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Ausschlag, Urtikaria) Selten: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen Gelegentlich: Fazialislähmung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Schmerzen im Oropharynx Gelegentlich: Nasenverstopfung Selten: Alveolitis allergisch, eosinophile Pneumonie Sehr selten: Organisierende Pneumonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig: Pruritus Gelegentlich: Psoriasis pustulosa, Exfoliation der Haut, Akne Selten: Exfoliative Dermatitis, Hypersensitivitätsvaskulitis Sehr selten: Bullöses Pemphigoid, Lupus erythematodes integumentalis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie Sehr selten: Lupus-ähnliches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Ermüdung, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle Gelegentlich: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Hämatom, Induration, Schwellung und Pruritus), Asthenie

* Siehe Abschnitt 4.4, Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa waren die Infektionsrate und Rate schwerwiegender Infektionen bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der placebokontrollierten Phase dieser klinischen Studien betrug die Infektionsrate 1,36 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und 1,34 bei den mit Placebo behandelten Patienten. Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 0,03 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (30 schwerwiegende Infektionen in 930 Patientenbeobachtungsjahren) und 0,03 bei den mit Placebo behandelten Patienten (15 schwerwiegende Infektionen in 434 Patientenbeobachtungsjahren) auf (siehe Abschnitt 4.4).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die 15 227 Expositionsjahren mit Ustekinumab bei 6 710 Patienten entsprachen, betrug die mediane Beobachtungszeit 1,2 Jahre: 1,7 Jahre für die Studien zu psoriatischen Erkrankungen, 0,6 Jahre für die Studien zu Morbus Crohn und 2,3 Jahre für die Studien zu Colitis ulcerosa. Die Infektionsrate betrug 0,85 pro Patientenbeobachtungsjahr und die Rate schwerwiegender Infektionen 0,02 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (289 schwerwiegende Infektionen in 15 227 Patientenbeobachtungsjahren). Die berichteten schwerwiegenden Infektionen umfassten Pneumonie, Analabszess, Zellulitis, 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, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, 0,11 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (1 Patient in 929 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,23 bei den mit Placebo behandelten Patienten (1 Patient in 434 Patientenbeobachtungsjahren). Die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs betrug 0,43 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (4 Patienten in 929 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,46 bei den mit Placebo behandelten Patienten (2 Patienten in 433 Patientenbeobachtungsjahren).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die 15 205 Expositionsjahren mit Ustekinumab bei 6 710 Patienten entsprachen, betrug die mediane Beobachtungszeit 1,2 Jahre: 1,7 Jahre bei den Studien zu psoriatischen Erkrankungen, 0,6 Jahre bei den Studien zu Morbus Crohn und 2,3 Jahre bei den Studien zu Colitis ulcerosa. Maligne Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, wurden bei 76 Patienten in 15 205 Patientenbeobachtungsjahren berichtet (Inzidenz von 0,50 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 = 0,94 [95 %-Konfidenzintervall: 0,73; 1,18], um Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit bereinigt). Die am häufigsten beobachteten malignen Tumore, nicht-melanozytärer Hautkrebs ausgenommen, waren Prostatakrebs, Melanom, Kolorektalkrebs und Brustkrebs. Bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten betrug die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs 0,46 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre (69 Patienten in 15 165 Patientenbeobachtungsjahren). Das Verhältnis von Patienten mit Basalzell- zu Plattenepithelkarzinomen (3:1) ist mit dem in der Normalbevölkerung erwarteten Verhältnis vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen

In den intravenösen Induktionsstudien zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Erwachsenen wurden keine Fälle von Anaphylaxie oder anderen schwerwiegenden Infusionsreaktionen nach der intravenösen Einzeldosis berichtet. In diesen Studien wurden bei 2,2 % der 785 mit Placebo behandelten Patienten und bei 1,9 % der 790 mit Ustekinumab in der empfohlenen Dosis behandelten Patienten Nebenwirkungen berichtet, die während oder innerhalb einer Stunde nach der Infusion auftraten. In der Studie zu Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen gab es eine schwerwiegende und eine nicht schwerwiegende Infusionsreaktion. Schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen auf die Infusion, wurden in der Zeit nach der Markteinführung gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis
Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in zwei Phase-3-Studien mit Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. In der ersten Studie wurden 110 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren bis zu 60 Wochen lang und in der zweiten Studie wurden 44 Patienten zwischen 6 und 11 Jahren bis zu 56 Wochen behandelt. Die berichteten unerwünschten Ereignisse in diesen beiden Studien mit Sicherheitsdaten für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr waren im Allgemeinen denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit Morbus Crohn
Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in einer Phase-1- und einer Phase-3-Studie mit Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn untersucht. In der Phase-1-Studie wurden 34 Patienten bis zu 240 Wochen nachbeobachtet, und in der Phase-3-Studie wurden 101 Patienten bis zu 68 Wochen nachbeobachtet. Das Sicherheitsprofil war im Allgemeinen demjenigen ähnlich, das in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Morbus Crohn beobachtet wurde.

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-Str. 51 - 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

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 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, psoriatischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa 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, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa 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. CRP wurde während der Studienverlängerung bestimmt und die während der Erhaltungsphase beobachteten Reduktionen blieben im Allgemeinen bis Woche 252 erhalten.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa führte die Behandlung mit Ustekinumab während der Induktionsphase zu einer Abnahme von Entzündungsmarkern, einschließlich CRP und fäkalem Calprotectin, die während der Erhaltungsphase und der Studienverlängerung bis Woche 200 anhielt.

Immunisierung

Während der Verlängerungsphase der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) zeigten die über mindestens 3,5 Jahre mit Ustekinumab behandelten erwachsenen Patienten eine ähnliche Antikörperantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid und Tetanus-Impfstoffe wie die nicht systemisch behandelten Psoriasispatienten in der Kontrollgruppe. Bei den mit Ustekinumab 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 Ustekinumab behandelten Patienten und der Kontrollgruppe vergleichbar.

Klinische Wirksamkeit

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 ≥ 220 und ≤ 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 (*randomized withdrawal maintenance study,* IM-UNITI), 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 ≥ 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 Tabelle 1, Abschnitt 4.2), eine Fixdosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo.

Die Patienten in UNITI-1 hatten auf eine oder mehrere vorherige Anti-TNFα-Therapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen. Etwa 48 % der Patienten hatten auf 1 vorherige Anti-TNFα-Therapie und 52 % auf 2 oder 3 vorherige Anti-TNFα-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-TNFα-Therapien nicht vertragen.

Die Patienten in UNITI-2 hatten auf mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Corticosteroiden und Immunmodulatoren, nicht angesprochen und waren entweder Anti-TNFα-naiv (68,6 %) oder hatten vorher eine Anti-TNFα-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 5). 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 5 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 %)[a]	41 (19,6 %)	84 (40,2 %)[a]
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %)[b]	60 (28,7 %)	116 (55,5 %)[a]
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %)[a]	67 (32,1 %)	121 (57,9 %)[a]
70-Punkte-Ansprechen, Woche 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %)[b]	66 (31,6 %)	106 (50,7 %)[a]
70-Punkte-Ansprechen, Woche 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %)[b]	81 (38,8 %)	135 (64,6 %)[a]

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150; Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Scores 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-TNFα-Therapieversagen
** Versagen der konventionellen Therapien
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

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 der Fachinformation der Usymro Injektionslösung (Durchstechflasche) und Injektionslösung in einer Fertigspritze).

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 Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Aufrechterhaltung von klinischem Ansprechen und Remission in IM-UNITI (Woche 44; 52 Wochen nach Einleitung mit der Induktionsdosis)

	Placebo* **n = 131†**	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen n = 128†**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen n = 129†**
Klinische Remission	36 %	53 %[a]	49 %[b]
Klinisches Ansprechen	44 %	59 %[b]	58 %[b]
Corticosteroidfreie klinische Remission	30 %	47 %[a]	43 %[c]
Klinische Remission bei Patienten:			
die zu Beginn der Erhaltungstherapie in Remission waren	46 % (36/79)	67 % (52/78)[a]	56 % (44/78)
aus Studie CRD3002‡	44 % (31/70)	63 % (45/72)[c]	57 % (41/72)
die Anti-TNFα-naiv sind	49 % (25/51)	65 % (34/52)[c]	57 % (30/53)
aus Studie CRD3001§	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-Scores um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich

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

† Patienten mit klinischem 100-Punkte-Ansprechen auf Ustekinumab zu Beginn der Erhaltungstherapie

‡ Patienten, die nicht auf die konventionelle Therapie, aber auf die Anti-TNFα-Therapie ansprachen

§ Patienten, die Anti-TNFα-refraktär waren/es nicht vertrugen

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] 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 ≥ 220 Punkte und ein Anstieg des CDAI-Score um ≥ 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 ansprachen (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 ansprachen und zu Beginn der Erhaltungsstudie in die Placebo-Gruppe 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 Ustekinumab-Dosis 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 den 567 Patienten, die an der Studienverlängerung teilnahmen und mit Ustekinumab behandelt wurden, wurden klinische Remission und Ansprechen bis einschließlich Woche 252 sowohl bei einem TNF-Therapieversagen als auch bei einem Versagen der konventionellen Systemtherapien im Allgemeinen aufrechterhalten.

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei der Fortführung dieser Studie mit bis zu 5 Jahren Behandlung bei Patienten mit Morbus Crohn festgestellt.

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 Ustekinumab-Gruppe größer (n = 155, mittlere Änderung = -2,8) als in der Placebo-Gruppe (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 ≥ 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 252 generell aufrechterhalten.

Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht (Mayo-Score 6 bis 12; Endoskopie-Subscore ≥ 2). Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus einer intravenösen Induktionsstudie (UNIFI-I) mit einer Behandlungsdauer von bis zu 16 Wochen, gefolgt von einer 44-wöchigen subkutanen randomisierten Studie zu Erhaltungstherapie (UNIFI-M, *randomized withdrawal maintenance study*) mit einer Behandlungsdauer von mindestens 52 Wochen.

Die für die Studien UNIFI-I und UNIFI-M vorgestellten Wirksamkeitsergebnisse basierten auf der zentralen Überprüfung von Endoskopien.

In die Induktionsstudie (UNIFI-I) wurden 961 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Induktionsstudie war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 8. Die Patienten erhielten in Woche 0 randomisiert eine einmalige intravenöse Gabe entweder entsprechend der empfohlenen auf dem Körpergewicht basierenden Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2), einer Fixdosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo.

Begleittherapien mit oralen Corticosteroiden, Immunmodulatoren und Aminosalicylaten waren erlaubt, und 90 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eines dieser Arzneimittel. Bei den eingeschlossenen Patienten musste eine konventionelle Therapie (Corticosteroide oder Immunmodulatoren) oder mindestens ein Biologikum (TNFα-Antagonist und/oder Vedolizumab) versagt haben. Bei 49 % der Patienten hat eine konventionelle Therapie versagt (von denen 94 % Biologika-naiv waren), nicht hingegen ein Biologikum. Bei 51 % der Patienten hat eine Therapie mit einem Biologikum versagt oder diese wurde nicht vertragen. Bei etwa 50 % der Patienten hat

mindestens eine vorherige Therapie mit einem TNFα-Antagonisten (davon 48 % primäre Non-Responder) und bei 17 % mindestens eine vorherige Therapie mit einem TNFα-Antagonisten und Vedolizumab versagt.

In der UNIFI-I-Studie war ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe in klinischer Remission im Vergleich zu Placebo in Woche 8 (Tabelle 7). Bereits in Woche 2, dem frühesten geplanten Studienbesuch, und bei jedem weiteren Besuch hatte ein größerer Anteil der mit Ustekinumab behandelten Patienten keine rektale Blutung oder erreichte eine normale Stuhlfrequenz im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Signifikante Unterschiede im partiellen Mayo-Score und in der symptomatischen Remission wurden bereits in Woche 2 zwischen Ustekinumab und Placebo beobachtet.

Die Wirksamkeit war in der auf dem Körpergewicht basierenden Dosisgruppe (6 mg/kg) höher als in der 130 mg Fixdosisgruppe in ausgewählten Endpunkten. Daher ist die auf dem Körpergewicht basierende Dosierung die empfohlene intravenöse Induktionsdosis.

Tabelle 7: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte in der UNIFI-I-Studie (Woche 8)

	Placebo **n = 319**	**Empfohlene Ustekinumab-dosis[£]** **n = 322**
Klinische Remission* bei Patienten,	5 %	16 %[a]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	9 % (15/158)	19 % (29/156)[c]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat[¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166)[b]
bei denen eine Therapie mit TNFα-Antagonist und Vedolizumab versagt hat	0 % (0/47)	10 % (6/58)[c]
Klinisches Ansprechen[§] bei Patienten,	31 %	62 %[a]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	35 % (56/158)	67 % (104/156)[b]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat[¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166)[b]
bei denen eine Therapie mit TNFα-Antagonist und Vedolizumab versagt hat	28 % (13/47)	52 % (30/58)[c]
Mukosaheilung[†] bei Patienten,	14 %	27 %[a]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	21 % (33/158)	33 % (52/156)[c]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat	7 % (11/161)	21 % (35/166)[b]
Symptomatische Remission[‡]	23 %	45 %[b]
Kombinierte symptomatische Remission und Mukosaheilung[↓]	8 %	21 %[b]

£ Infusionsdosis von Ustekinumab unter Verwendung des in Tabelle 1 angegebenen gewichtsbasierten Dosierungsschemas.

* Klinische Remission ist definiert als Mayo-Score ≤ 2 Punkte, ohne individuellen Subscore > 1.

§ Klinisches Ansprechen ist definiert als eine Abnahme gegenüber dem Ausgangswert im Mayo-Score um ≥ 30 % und ≥ 3 Punkte, entweder mit einer Abnahme gegenüber dem Ausgangswert im rektalen Blutungs-Subscore ≥ 1 oder einem rektalen Blutungs-Subscore von 0 oder 1.

¥ Ein TNFα-Antagonist und/oder Vedolizumab.

† Mukosaheilung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 oder 1.

‡ Symptomatische Remission ist definiert als ein Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein rektaler Blutungs-Subscore von 0.

↓ Kombinierte symptomatische Remission und Mukosaheilung ist definiert als Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 und ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.

a $p < 0{,}001$

b Nominell signifikant ($p < 0{,}001$)

[c] Nominell signifikant ($p < 0,05$)

In der UNIFI-M-Studie wurden 523 Patienten evaluiert, die klinisches Ansprechen mit einer einmaligen intravenösen Gabe von Ustekinumab in der UNIFI-I-Studie erreichten. Die Patienten wurden randomisiert, um eine subkutane Erhaltungstherapie von entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo für 44 Wochen zu erhalten (für die empfohlene Erhaltungsdosierung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation der Usymro Injektionslösung (Durchstechflasche) und Injektionslösung in einer Fertigspritze).

Signifikant größere Anteile der Patienten waren in klinischer Remission in beiden mit Ustekinumab behandelten Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe in Woche 44 (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte in der UNIFI-M-Studie (Woche 44; 52 Wochen ab Beginn der Induktionstherapie)

	Placebo* **n = 175**	**90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen n = 176**	**90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen n = 172**
Klinische Remission** bei Patienten,	24 %	44 %[a]	38 %[b]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	31 % (27/87)	48 % (41/85)[d]	49 % (50/102)[d]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat[¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91)[c]	23 % (16/70)[d]
bei denen eine Therapie mit TNFα-Antagonist und Vedolizumab versagt hat	15 % (4/27)	33 % (7/21)[e]	23 % (5/22)[e]
Erhaltung des klinischen Ansprechens bis Woche 44[§] in Patienten,	45 %	71 %[a]	68 %[a]
bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat, nicht hingegen ein Biologikum	51 % (44/87)	78 % (66/85)[c]	77 % (78/102)[c]
bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hat[¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91)[c]	56 % (39/70)[d]
bei denen eine Therapie mit TNFα-Antagonist und Vedolizumab versagt hat	41 % (11/27)	67 % (14/21)[e]	50 % (11/22)[e]
Mukosaheilung[†]	29 %	51 %[a]	44 %[b]
Erhaltung der klinischen Remission bis Woche 44[£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40)[c]
Corticosteroidfreie klinische Remission[€]	23 %	42 %[a]	38 %[b]
Dauerhafte Remission[ǀ]	35 %	57 %[c]	48 %[d]
Symptomatische Remission[‡]	45 %	68 %[c]	62 %[d]
Kombinierte symptomatische Remission und Mukosaheilung[ɻ]	28 %	48 %[c]	41 %[d]

* Nach Ansprechen auf Ustekinumab (intravenöse Gabe).

** Klinische Remission ist definiert als Mayo-Score ≤ 2 Punkte, ohne individuellen Subscore > 1.

[§] Klinisches Ansprechen ist definiert als ein Rückgang gegenüber dem Ausgangswert im Mayo-Score um ≥ 30 % und ≥ 3 Punkte, entweder mit einer Abnahme gegenüber dem Ausgangwert im rektalen Blutungs-Subscore ≥ 1 oder einem rektalen Blutungs-Subscore von 0 oder 1.

[¥] Ein TNFα-Antagonist und/oder Vedolizumab.

[†] Mukosaheilung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 oder 1.

[£] Erhaltung der klinischen Remission bis Woche 44 ist definiert als klinische Remission bis Woche 44 bei Patienten, die bereits zu Beginn der Erhaltungstherapie in klinischer Remission waren.

[€] Die corticosteroidfreie klinische Remission ist definiert als Patienten in klinischer Remission, die nicht mit Corticosteroiden in Woche 44 behandelt wurden.

[ǀ] Dauerhafte Remission ist definiert als partielle Mayo-Remission bei ≥ 80 % aller Besuche vor Woche 44 und in partieller Mayo-Remission beim letzten Besuch (Woche 44).

‡ Symptomatische Remission ist definiert als ein Mayo-Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 und ein rektaler Blutungs-Subscore von 0.
ǂ Kombinierte symptomatische Remission und Mukosaheilung ist definiert als Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, ein rektaler Blutungs-Subscore von 0 und ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1.
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] Nominell signifikant ($p < 0,001$)
[d] Nominell signifikant ($p < 0,05$)
[e] Nicht statistisch signifikant

Der positive Effekt von Ustekinumab auf das klinische Ansprechen, die Mukosaheilung und die klinische Remission wurde in der Induktions- und in der Erhaltungsphase sowohl bei Patienten beobachtet, bei denen eine konventionelle Therapie, nicht hingegen ein Biologikum, versagt hat, als auch bei Patienten, bei denen mindestens eine frühere Therapie mit TNFα-Antagonisten und/oder Vedolizumab versagt hat, einschließlich primärer Non-Responder auf eine Therapie mit TNFα-Antagonisten. Ein positiver Effekt wurde auch in der Induktionstherapie bei Patienten beobachtet, bei denen mindestens eine vorherige Therapie mit TNFα-Antagonisten und Vedolizumab versagt hat, jedoch war die Anzahl der Patienten in dieser Untergruppe zu gering, um endgültige Rückschlüsse auf die positive Wirkung in dieser Gruppe während der Erhaltungstherapie zu ziehen.

Woche 16 Responder auf Ustekinumab-Induktionsdosis
Die mit Ustekinumab behandelten Patienten, die in Woche 8 der UNIFI-I-Studie kein Ansprechen gezeigt haben, erhielten in Woche 8 eine Gabe von Ustekinumab 90 mg subkutan (36 % der Patienten). Von diesen erreichten 9 % der Patienten, die initial auf die empfohlene Induktionsdosis randomisiert wurden, eine klinische Remission und 58 % ein klinisches Ansprechen in Woche 16.

Die Patienten, die zwar in Woche 8 der UNIFI-I-Studie auf die Ustekinumab-Induktionsdosis nicht klinisch angesprochen haben, aber in Woche 16 (157 Patienten) ein klinisches Ansprechen zeigten, wurden in den nicht-randomisierten Teil der UNIFI-M-Studie aufgenommen und erhielten weiterhin alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis; unter diesen Patienten konnte eine Mehrheit (62 %) das Ansprechen aufrechterhalten und 30 % erreichten eine Remission in Woche 44.

Studienverlängerung
In der UNIFI-Studie konnten Patienten, die bis Woche 44 an der Studie teilgenommen hatten, die Behandlung in einer Verlängerung der Studie fortsetzen. Bei den 400 Patienten, die an der Studienverlängerung teilnahmen und mit Ustekinumab alle 12 oder 8 Wochen behandelt wurden, wurde die symptomatische Remission im Allgemeinen bis Woche 200 aufrechterhalten, und zwar sowohl bei Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie (nicht hingegen ein Biologikum) versagt hatte, als auch bei Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Biologikum versagt hatte, einschließlich der Patienten, bei denen sowohl die Therapie mit Anti-TNF als auch mit Vedolizumab versagt hatte. Bei den Patienten, die vier Jahre mit Ustekinumab behandelt und anhand des vollständigen Mayo-Scores in der 200. Erhaltungswoche bewertet wurden, hielten 74,2 % (69/93) die Mukosaheilung und 68,3 % (41/60) die klinische Remission aufrecht.

Die Sicherheitsanalyse umfasste 457 Patienten (1 289,9 Patientenbeobachtungsjahre), die bis zu 220 Wochen nachbeobachtet wurden, und zeigte ein Sicherheitsprofil zwischen Woche 44 und 220, das mit dem bis zu Woche 44 beobachteten vergleichbar war.

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei der Fortführung dieser Studie mit bis zu 4 Jahren Behandlung bei Patienten mit Colitis ulcerosa festgestellt.

Endoskopische Normalisierung
Die endoskopische Normalisierung wurde als ein endoskopischer Mayo-Subscore von 0 definiert und wurde bereits in Woche 8 der UNIFI-I-Studie beobachtet. In Woche 44 der UNIFI-M-Studie wurde sie bei 24 % und 29 % der mit Ustekinumab alle 12 bzw. 8 Wochen behandelten Patienten erreicht, verglichen mit 18 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Histologische & Histo-Endoskopische Mukosaheilung
Die histologische Heilung (definiert als neutrophile Infiltration in < 5 % der Krypten, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsinfiltrate) wurde in Woche 8 der UNIFI-I-Studie und Woche 44 der UNIFI-M-Studie bewertet. In Woche 8, nach einer einmaligen intravenösen Induktionsdosis, erreichten signifikant größere Anteile der Patienten in der empfohlenen Dosisgruppe eine histologische Heilung (36 %) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (22 %). In Woche 44 wurde die Erhaltung dieses Effekts bei signifikant mehr Patienten in der histologischen Heilung in den Ustekinumab-Gruppen alle 12 Wochen (54 %) und alle 8 Wochen (59 %) im Vergleich zu Placebo (33 %) beobachtet.

Ein kombinierter Endpunkt der histo-endoskopischen Mukosaheilung, definiert als Patienten mit Mukosaheilung und histologischer Heilung, wurde in Woche 8 der UNIFI-I-Studie und Woche 44 der UNIFI-M-Studie bewertet. Patienten, die mit Ustekinumab in der empfohlenen Dosis behandelt wurden, zeigten signifikante Verbesserungen hinsichtlich des Endpunktes der histo-endoskopischen Mukosaheilung in Woche 8 in der Ustekinumab-Gruppe (18 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (9 %). In Woche 44 wurde die Erhaltung dieses Effekts bei signifikant mehr Patienten mit histo-endoskopischer Mukosaheilung in den Ustekinumab-Gruppen alle 12 Wochen (39 %) und alle 8 Wochen (46 %) im Vergleich zu Placebo (24 %) beobachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) und den Fragebögen SF-36 und EuroQoL-5D (EQ-5D) beurteilt.

In Woche 8 der UNIFI-I-Studie zeigten Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden, signifikant größere und klinisch bedeutsamere Verbesserungen in dem IBDQ-Gesamtergebnis, EQ-5D und EQ-5D VAS sowie dem SF-36 *Mental Component Summary Score* und dem SF-36 *Physical Component Summary Score* im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserungen wurden bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten in der UNIFI-M-Studie bis Woche 44 erhalten. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem IBDQ und dem SF-36, blieb im Allgemeinen während der Verlängerung bis Woche 200 erhalten.

Die Patienten, die Ustekinumab erhielten, verglichen mit Placebo, erfuhren signifikant mehr Verbesserungen in der Arbeitsproduktivität beurteilt durch eine stärkere Verringerung der allgemeinen Arbeitsbeeinträchtigung und der Aktivitätsbeeinträchtigung, bewertet anhand des WPAI-GH-Fragebogens.

Krankenhausaufenthalte und mit Colitis ulcerosa assoziierte Operationen
Bis Woche 8 der UNIFI-I-Studie waren die Anteile der Patienten mit Colitis ulcerosa krankheitsassoziierten Krankenhausaufenthalten in der empfohlenen Dosisgruppe von Ustekinumab (1,6 %, 5/322) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (4,4 %, 14/319) signifikant niedriger, und kein Patient, der Ustekinumab in der empfohlenen Induktionsdosis erhielt, wurde einer im Zusammenhang mit der Colitis ulcerosa Erkrankung stehenden Operation unterzogen, verglichen mit 0,6 % (2/319) der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Bis Woche 44 wurde in der UNIFI-M-Studie ein signifikant geringerer Anteil von Colitis ulcerosa-assoziierten Krankenhausaufenthalten bei Patienten in der kombinierten Ustekinumab-Gruppe (2,0 %, 7/348) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (5,7 %, 10/175) beobachtet. Ein zahlenmäßig geringerer Anteil von Patienten in der Ustekinumab-Gruppe (0,6 %, 2/348) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (1,7 %, 3/175) wurde bis Woche 44 einer im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa Erkrankung stehenden Operation unterzogen.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Ustekinumab können sich Antikörper gegen Ustekinumab entwickeln, die meist neutralisierend wirken. Die Bildung von Antikörpern gegen Ustekinumab ist bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa mit einer erhöhten Clearance von Ustekinumab assoziiert. Es wurde keine verminderte Wirksamkeit beobachtet. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang

zwischen der Entwicklung von Antikörpern gegen Ustekinumab und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle festgestellt.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer multizentrischen Phase-3-Studie (UNITI-Jr) bei 101 Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (definiert als *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI]-Score > 30) über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen (8 Wochen Induktions- und 40 Wochen Erhaltungsbehandlung) beurteilt. In die Studie wurden 2 Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren und 18 Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren aufgenommen; 29 Patienten wogen weniger als 40 kg, darunter 11 Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten entweder unzureichend auf eine vorangegangene konventionelle Therapie oder ein Biologikum zur Behandlung des Morbus Crohn angesprochen oder wiesen eine Unverträglichkeit auf. Die Studie umfasste eine Open-Label-Induktionsbehandlung mit einer intravenösen Ustekinumab-Einzeldosis von etwa 6 mg/kg (Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) oder 250 mg/m^2 (Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg, basierend auf der BSA) (siehe Abschnitt 4.2), gefolgt von einem randomisierten doppelblinden subkutanen Erhaltungsschema mit 90 mg Ustekinumab (Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) oder 60 mg/m^2 (Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg, basierend auf der BSA) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation für die Usymro Injektionslösung (Durchstechflasche) und Injektionslösung in einer Fertigspritze), das entweder alle 8 oder alle 12 Wochen angewendet wurde.

Wirksamkeitsergebnisse
Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Induktionswoche 8 (definiert als PCDAI-Score ≤ 10). Der Anteil der Patienten, die eine klinische Remission erreichten, betrug 46,5 % (47/101) und ist vergleichbar mit dem Anteil, der in den Phase-3-Studien zu Ustekinumab bei Erwachsenen beobachtet wurde.

Ein klinisches Ansprechen wurde bereits in Woche 3 beobachtet. Der Anteil der Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen zeigten (definiert als eine Verringerung des PCDAI-Scores um > 12,5 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bei einem PCDAI-Gesamtscore von maximal 30), betrug 84,2 % (85/101).

Von den 101 Patienten, die eine intravenöse Induktionstherapie erhielten, wurden 97 (96,0 %) in die Erhaltungsphase aufgenommen und 85 davon sprachen auf die Induktionstherapie an.

In Tabelle 9 sind die Analysen bezüglich der sekundären Endpunkte bis Erhaltungswoche 44 dargestellt.

Tabelle 9 Zusammenfassung der sekundären Endpunkte bis Erhaltungswoche 44

	90 mg oder 60 mg/m² Ustekinumab alle 8 Wochen n = 41	**90 mg oder 60 mg/m² Ustekinumab alle 12 Wochen n = 44**	**Gesamtzahl der Patienten n = 85**
Klinische Remission[*]	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Corticosteroidfreie klinische Remission[§]	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Klinische Remission bei Patienten, die in der Induktionswoche 8 in klinischer Remission waren[*]	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Klinisches Ansprechen[†]	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Endoskopisches Ansprechen[£]	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

[*] Klinische Remission ist definiert als PCDAI-Score ≤ 10 Punkte.

§ Corticosteroidfreie Remission ist definiert als PCDAI-Score ≤ 10 Punkte und keine Anwendung von Corticosteroiden über einen Zeitraum von mindestens 90 Tagen vor Erhaltungswoche 44.

† Klinisches Ansprechen ist definiert als eine Verringerung des PCDAI-Scores ≥ 12,5 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bei einem PCDAI-Gesamtscore von maximal 30.

£ Endoskopisches Ansprechen ist definiert als eine Verringerung des SES-CD-Scores ≥ 50 % oder des SES-CD-Scores ≤ 2 bei Patienten mit einem SES-CD-Score ≥ 3 zum Ausgangszeitpunkt.

Anpassung der Dosierungsfrequenz
Die Patienten, die die Erhaltungstherapie erhalten haben und basierend auf dem PCDAI-Score einen Verlust des Ansprechens aufwiesen, waren für eine Dosisanpassung geeignet. Die Patienten wurden entweder von der Behandlung alle 12 Wochen auf alle 8 Wochen umgestellt oder blieben auf der Behandlung alle 8 Wochen (Scheinanpassung). Zwei Patienten wurden auf ein kürzeres Dosierungsintervall eingestellt. Bei diesen Patienten wurde 8 Wochen nach der Dosisanpassung bei 100 % (2/2) der Patienten eine klinische Remission erreicht.

Patienten unter beiden Therapieschemata (Behandlung alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen), die bis Woche 8 der Erhaltungstherapie nicht ansprachen oder einen Verlust des Ansprechens und einen niedrigen Ustekinumab-Spiegel (Steady-State-Ustekinumab-Talspiegel nach 8 Wochen < 1,4 µg/ml) aufwiesen, konnten an einer optionalen Substudie zur Expositionsoptimierung teilnehmen. Dabei handelte es sich um eine Open-Label Substudie mit einer Dauer von mindestens 16 Wochen mit einer subkutanen Erhaltungstherapie mit 90 mg Ustekinumab bzw. 60 mg/m² (basierend auf der BSA) alle 4 Wochen. In diese Substudie wurden insgesamt 26 Patienten aufgenommen. Von diesen teilnehmenden Patienten wurden 11 (42,3 %) von einer Dosierung alle 12 Wochen auf eine alle 4 Wochen und 15 (57,7 %) von einer Dosierung alle 8 Wochen auf eine alle 4 Wochen umgestellt. Nach 16 Wochen und einer Anpassung der Dosierungsfrequenz zeigten 95,0 % (19/20) der auswertbaren Patienten ein klinisches Ansprechen, und 50,0 % (10/20) waren in klinischer Remission.

Das Sicherheitsprofil des Induktionsdosisschemas und der beiden Erhaltungsdosierungen bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren ist mit dem Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).

Entzündungsmarker in Serum und Fäzes
Die mittlere Veränderung (Standardabweichung) gegenüber dem Ausgangswert betrug in Erhaltungswoche 44 bei den Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) und fäkalem Calprotectin -6,65 (18,609) mg/l bzw. -716,9 (2 597,66) mg/kg.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Bei den IMPACT-III-Scores insgesamt und bei allen Unterkategorien (Darmbeschwerden, ermüdungsbedingte systemische Symptome und Wohlbefinden) zeigten sich nach 52 Wochen klinisch bedeutsame Verbesserungen.

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 Colitis ulcerosa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der empfohlenen intravenösen Induktionsdosis betrug die mediane Spitzenkonzentration von Ustekinumab im Serum, beobachtet eine Stunde nach Infusion, 126,1 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn und 127,0 µg/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Verteilung

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

Biotransformation

Der genaue Stoffwechselweg von Ustekinumab ist nicht bekannt.

Elimination

Die mediane systemische Clearance (CL) lag nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung an Patienten mit Psoriasis zwischen 1,99 und 2,34 ml/Tag/kg. Die mediane Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ustekinumab betrug bei Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis ungefähr 3 Wochen und bewegte sich in allen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis zwischen 15 und 32 Tagen.

Dosislinearität

Die systemische Verfügbarkeit von Ustekinumab (C_{max} und AUC) erhöhte sich ungefähr dosisproportional nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung von Dosen zwischen 0,09 mg/kg und 4,5 mg/kg.

Besondere Patientengruppen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion vor. Es wurden keine spezifischen Studien mit intravenösem Ustekinumab mit älteren Patienten durchgeführt.

Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde die Variabilität der Clearance von Ustekinumab durch Körpergewicht, Serumkonzentration von Albumin, Geschlecht und Antikörperstatus gegenüber Ustekinumab beeinflusst; dabei war das Körpergewicht die wichtigste Kovariable, die das Verteilungsvolumen beeinflusste. Zusätzlich wurde die Clearance bei Morbus Crohn durch C-reaktives Protein, den TNFα-Antagonisten-Versagerstatus und ethnische Zugehörigkeit (asiatisch versus nicht-asiatisch) beeinflusst. Der Einfluss dieser Kovariablen lag innerhalb von ± 20 % des typischen oder Referenzwertes des jeweiligen PK-Parameters, so dass eine Dosisanpassung für diese Kovariablen nicht gerechtfertigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren hatte keinen signifikanten Effekt auf die Disposition 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).

In einer offenen Phase-1-Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (Studie CNTO1275CRD1003) wurde der Effekt von Ustekinumab auf die Aktivitäten von Cytochrom-P450-Enzymen nach der Induktions- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn (n = 18) untersucht. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen in der Exposition gegenüber Koffein (CYP1A2-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat), Omeprazol (CYP2C19-Substrat), Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) oder Midazolam (CYP3A-Substrat) bei gleichzeitiger Anwendung von Ustekinumab in der zugelassenen empfohlenen Dosierung bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Ustekinumab-Serumkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit Morbus Crohn, waren im Allgemeinen mit der erwachsener Patienten mit Morbus Crohn vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, einschließlich Beurteilung der Sicherheitspharmakologie, 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

EDTA-Dinatriumsalz-Dihydrat
Histidin
Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 80 (E 433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Usymro darf nur mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung verdünnt werden. Usymro soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dasselbe intravenöse Schlauchsystem gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nicht einfrieren.

Nach Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität zwischen 1,04 mg/ml und 2,08 mg/ml für 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 8 Stunden bei 15 °C bis 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht und wenn die Verdünnungsmethode das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausschließt, sollte das Produkt sofort angewendet werden. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen Aufbewahrungszeit und Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders.

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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

26 ml Lösung in einer 30–ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, die mit einem beschichteten Chlorbutylgummistopfen verschlossen ist.
Usymro ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden. Die Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf Schwebstoffe oder Verfärbung überprüft werden. Die Lösung ist klar, farblos bis hellgelb. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt oder trübe ist oder Schwebstoffe aufweist.

Verdünnung
Usymro Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen verdünnt und zubereitet werden.

1. Für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg: berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Usymro-Durchstechflaschen auf Basis des Körpergewichts des Patienten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1, Tabelle 3); oder für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 40 kg: berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Usymro-Durchstechflaschen auf Basis der Körperoberfläche (BSA) des Patienten. Jede 26-ml-Durchstechflasche Usymro enthält 130 mg Ustekinumab.
2. Entnehmen Sie dem 250-ml-Infusionsbeutel ein Volumen der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung, das dem hinzuzufügenden Volumen von Usymro entspricht und verwerfen Sie es. (Verwerfen Sie 26 ml Natriumchloridlösung für jede benötigte Usymro-Durchstechflasche. Bei 2 Durchstechflaschen verwerfen Sie 52 ml, bei 3 Durchstechflaschen 78 ml und bei 4 Durchstechflaschen 104 ml).
3. Ziehen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 26 ml Usymro auf und fügen Sie diese dem 250-ml-Infusionsbeutel hinzu. Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Vorsichtig mischen.
4. Bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn und einem Körpergewicht unter 40 kg basiert die Dosis auf der BSA des Patienten als intravenöse (i.v.) Einzeldosis von Usymro. Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel ein Volumen der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung, das dem zuzugebenden Volumen von Usymro entspricht, und verwerfen Sie dieses Volumen. Entnehmen Sie das benötigte Volumen von Usymro aus jeder benötigten Durchstechflasche und geben Sie es in den 100-ml-Infusionsbeutel. Das Endvolumen im Infusionsbeutel soll 100 ml betragen. Vorsichtig mischen.
5. Prüfen Sie die verdünnte Lösung vor der Gabe visuell. Verwenden Sie sie nicht, wenn sie opake Partikel, Verfärbungen oder Schwebstoffe aufweist.
6. Verabreichen Sie die Infusionslösung über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde. Nach Verdünnung im Infusionsbeutel soll die Infusion innerhalb von 8 Stunden abgeschlossen sein.
7. Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/25/1957/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

08.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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