▼ 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

IMULDOSA 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 gegen Interleukin (IL)-12/23, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer murinen Myelomzelllinie produziert wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natriumgehalt

Jede Dosis enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Polysorbatgehalt

Jedes Dosiervolumen enthält 11,1 mg Polysorbat 80, entsprechend 10,4 mg pro 130-mg-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Lösung ist farblos bis hellgelb und klar bis leicht opaleszierend.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Morbus Crohn bei Erwachsenen

IMULDOSA 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

IMULDOSA ist indiziert für die Behandlung von mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene

Morbus Crohn

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

Siehe Tabelle 1

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)

Die Behandlung mit IMULDOSA ist mit einer auf dem Körpergewicht basierenden intravenösen Einzeldosis einzuleiten. Die Infusionslösung wird aus der in Tabelle 2 angegebenen Anzahl von Durchstechflaschen mit IMULDOSA 130 mg zusammengestellt (zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6).

Siehe Tabelle 2

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMULDOSA zur Behandlung des Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 40 kg sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IMULDOSA 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),

Tabelle 1 Initiale intravenöse Dosierung von IMULDOSA

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

[a] Etwa 6 mg/kg

Tabelle 2 Initiale intravenöse Dosierung von IMULDOSA

Körpergewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosisa	Anzahl der 130 mg IMULDOSA-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

wurden bei mit Ustekinumab behandelten Patienten gemeldet.

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

Vor Beginn der Behandlung mit IMULDOSA sollen Patienten auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden. IMULDOSA darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion muss vor Beginn der Behandlung mit IMULDOSA 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 IMULDOSA in Betracht gezogen werden. Patienten, die IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
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.

Respiratorisch
Nach Markteinführung wurden Fälle allergischer Alveolitis, eosinophiler Pneumonie und nicht-infektiöser 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr 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 mehr nachweisbar sind.

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

Eine Langzeitbehandlung mit Ustekinumab 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 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 IMULDOSA 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 Ustekinumab einen Einfluss auf eine Allergie-Immuntherapie hat, ist nicht bekannt.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Bei Patienten mit Psoriasis wurde nach Behandlung mit Ustekinumab das Auftreten einer exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis kann sich im Rahmen des natürlichen Verlaufs der Erkrankung eine erythrodermische Psoriasis entwickeln, deren Symptome sich klinisch möglicherweise nicht von denen einer exfoliativen Dermatitis unterscheiden. Im Rahmen der Psoriasis-Kontrolluntersuchungen müssen die Ärzte bei den Patienten auf Symptome einer erythrodermischen Psoriasis bzw. exfoliativen Dermatitis achten. Wenn entsprechende Symptome auftreten, muss eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Bei Verdacht auf eine Arzneimittelreaktion muss IMULDOSA 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 (≥ 65 Jahre)
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.

Natriumgehalt

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

Polysorbat 80

IMULDOSA enthält 11,1 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Dosiervolumen, entsprechend 10,4 mg pro 130-mg-Dosis.
Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollen nicht zusammen mit IMULDOSA 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 mehr 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 mehr 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 oder Morbus Crohn. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Ustekinumab nicht beeinflusst durch eine vorherige TNFα-Antagonisten-Exposition bei Patienten mit psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn.

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 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 ist die Anwendung von IMULDOSA während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

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 solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr 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 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 IMULDOSA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der IMULDOSA-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 5 %) in den kontrollierten Phasen der klinischen Studien mit Ustekinumab zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn bei Erwachsenen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die meisten wurden als leicht eingestuft und erforderten keinen Abbruch der Studienmedikation. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Ustekinumab berichtet wurden, waren schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn 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 und 1 749 mit Morbus Crohn) wieder. Diese umfassen Ustekinumab-Expositionen in den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn über mindestens 6 Monate (4 577 Patienten) oder mindestens 1 Jahr (3 648 Patienten). 2 194 Patienten mit Psoriasis und Morbus Crohn wurden mindestens 4 Jahre behandelt, während 1 148 Patienten mit Psoriasis oder Morbus Crohn mindestens 5 Jahre behandelt wurden.

Tabelle 3 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn bei Erwachsenen sowie Nebenwirkungen, die nach Marktein-

führung 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.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn waren die Infektionsrate und Rate schwerwiegender Infektionen bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der placebokontrollierten Phase 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 und Morbus Crohn, 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 und 0,6 Jahre für die Studien zu Morbus Crohn. 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 und Morbus Crohn betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen nichtmelanozytärer 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).

Tabelle 3 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, Virusinfektion 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: Facialisparese
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Oropharyngeale Schmerzen Gelegentlich: Nasenverstopfung Selten: Allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonie Sehr selten: Organisierende Pneumonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig: Pruritus Gelegentlich: Pustulöse Psoriasis, Exfoliation der Haut, Akne Selten: Exfoliative Dermatitis (Erythrodermie), Hypersensitivitätsvaskulitis Sehr selten: Bullöses Pemphigoid, kutaner Lupus erythematodes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie Sehr selten: Lupus-ähnliches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Ermüdung/Fatigue, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle Gelegentlich: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämorrhagie, Hämatom, Verhärtung, Schwellung und Pruritus), Asthenie

* Siehe Abschnitt 4.4, Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen.

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn, 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 und 0,6 Jahre bei den Studien zu Morbus Crohn. 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 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. 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 für 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 mit Morbus Crohn und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
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 bis Woche 240 bzw. Woche 52 untersucht. Das Sicherheitsprofil in dieser Kohorte (n = 71) 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren. ATC-Code: L04AC05.
IMULDOSA ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

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 und Morbus Crohn und assoziiert.

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

Bei Patienten mit Morbus Crohn führte die Behandlung mit Ustekinumab während der Induktionsphase zu einer Abnahme von Entzündungsmarkern einschließlich C-reaktivem Protein (CRP) und fäkalem Calprotectin, die während der gesamten Erhaltungsphase aufrechterhalten wurde. CRP wurde während der Studienverlängerung bestimmt und die während der Erhaltungsphase beobachteten Reduktionen blieben im Allgemeinen bis Woche 252 erhalten.

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 (IM-UNITI; *randomized withdrawal maintenance study*), was insgesamt einer Therapiedauer von 52 Wochen entspricht.

In die Induktionsstudien waren 1 409 Patienten eingeschlossen (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Der primäre Endpunkt in beiden Induktionsstudien war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um ≥ 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 4). 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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

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 IMULDOSA 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 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

Tabelle 4 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-Score um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich
70-Punkte-Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Scores um mindestens 70 Punkte
* Anti-TNFα-Therapieversagen
** Versagen der konventionellen Therapien
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Tabelle 5 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 (UNITI-2)§	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 (UNITI-1)¶	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 Ustekinumabdosis ein klinisches Ansprechen und 39,2 % eine klinische Remission.

In der IM-UNITI-Studie durften Patienten, die bis Woche 44 an der Studie teilgenommen hatten, die Behandlung in einer Verlängerung der Studie fortsetzen. Bei 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 Ustekinumabgruppe 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.

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 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.

Kinder und Jugendliche

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

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer Zwischenanalyse einer multizentrischen Phase-3-Studie (UNITI-Jr) bei 48 Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (definiert als *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI]- Score > 30) und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen (8 Wochen Induktions- und 44 Wochen Erhaltungsbehandlung) beurteilt. 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 offene Induktionsbehandlung mit einer intravenösen Ustekinumab-Einzeldosis von etwa 6 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2), gefolgt von einem randomisierten doppelblinden subkutanen Erhaltungsschema mit 90 mg Ustekinumab, 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 52,1 % (25/48) 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 93,8 % (45/48).

In Tabelle 6 sind die Analysen bezüglich der sekundären Endpunkte bis Erhaltungswoche 44 dargestellt.

Siehe Tabelle 6

Anpassung der Dosierungsfrequenz
Die Patienten, die die Erhaltungstherapie erhalten haben und basierend auf dem PCDAI-Score einen Verlust des Ansprechens (*loss of response*, LOR) 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.

Das Sicherheitsprofil des Induktionsdosisschemas und der beiden Erhaltungsdosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ist mit dem Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).

Entzündungsmarker in Serum und Fäzes
Die mittlere Veränderung in Erhaltungswoche 44 gegenüber dem Ausgangswert betrug bei den Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) und fäkalem Calprotectin –11,17 mg/l (24,159) bzw. –538,2 mg/kg (1 271,33).

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

Verteilung

Das mediane Verteilungsvolumen lag in der terminalen Phase (Vz) 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, 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 Nieren- oder Leberfunktionsstörung vor.
Es wurden keine spezifischen Studien mit intravenösem Ustekinumab mit älteren Patienten oder Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 40 kg durchgeführt.

Bei Patienten mit Morbus Crohn 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

Tabelle 6: Zusammenfassung der sekundären Endpunkte bis Erhaltungswoche 44

	90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen N = 23	90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen N = 25	Gesamtzahl der Patienten N = 48
Klinische Remission*	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Corticosteroidfreie klinische Remission§	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinische Remission bei Patienten, die in Induktionswoche 8 in klinischer Remisson waren*	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Klinisches Ansprechen†	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopisches Ansprechen£	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* 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 Woche M-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.

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 mit Morbus Crohn und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, waren im Allgemeinen mit der erwachsener Patienten mit Morbus Crohn vergleichbar, die mit der gewichtsbasierten Dosis für Erwachsene behandelt wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Dosen in tierexperimentellen Studien waren bis zu ca. 45-fach höher als die höchste äquivalente Dosis, die Psoriasis-Patienten verabreicht werden soll und resultierten bei Affen in mehr als 100-fach höheren als die 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 Binatrium Salz Dihydrat (E 385)
Histidin
Histidinhydrochlorid-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. IMULDOSA darf nur mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung verdünnt werden. IMULDOSA soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dasselbe intravenöse Schlauchsystem gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nicht einfrieren.

Nach der Verdünnung wurde eine chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C oder von 7 Tagen bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort angewendet werden. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen Aufbewahrungszeit und Bedingungen nach der Zubereitung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

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 Butylgummistopfen verschlossen ist. IMULDOSA ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Verdünnung

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

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten IMULDOSA-Durchstechflaschen auf Basis des Körpergewichts des Patienten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1). Jede 26-ml-Durchstechflasche IMULDOSA enthält 130 mg Ustekinumab. Verwenden Sie immer das gesamte Volumen der IMULDOSA-Durchstechflaschen.
2. Entnehmen Sie dem 250-ml-Infusionsbeutel ein Volumen der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung, das dem hinzuzufügenden Volumen von IMULDOSA entspricht und verwerfen Sie es. (Verwerfen Sie 26 ml Natriumchloridlösung für jede benötigte IMULDOSA-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 IMULDOSA auf und fügen Sie diese dem 250-ml-Infusionsbeutel hinzu, Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Mischen Sie die Lösung behutsam.
4. Prüfen Sie die verdünnte Lösung vor der Gabe visuell. Verwenden Sie sie nicht, wenn sie opake Partikel, Verfärbungen oder Schwebstoffe aufweist.
5. Verabreichen Sie die Infusionslösung über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde. Nach Verdünnung im Infusionsbeutel soll die Infusion innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein.
6. Verwenden Sie nur ein Infusionsset mit einem sterilen, nicht pyrogenen *In-line*-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,2 Mikrometer).
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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1872/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12 Dezember 2024

10. STAND DER INFORMATION

05/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Mai 2026

025842-1-101