1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

STELARA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
STELARA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

STELARA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.

STELARA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

Ustekinumab is een geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam, geproduceerd in een muizen-myeloomcellijn met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel, met een doel-pH van 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 314 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis

STELARA is aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat (MTX) of PUVA (psoraleen en ultraviolet A) (zie rubriek 5.1).

Arthritis psoriatica (PsA)

STELARA is, alleen of in combinatie met MTX, aangewezen voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten bij wie de respons op eerdere niet-biologische *disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) therapie inadequaat is gebleken (zie rubriek 5.1).

Ziekte van Crohn

STELARA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNFα-remmer of deze behandelingen niet verdragen.

Colitis ulcerosa

STELARA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

STELARA is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de aandoeningen waarvoor STELARA is geïndiceerd.

Dosering

Plaque psoriasis
De aanbevolen dosering van STELARA is een aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 45 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken.

Bij patiënten die geen respons hebben vertoond op een behandeling tot 28 weken dient men te overwegen om de behandeling te stoppen.

Patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg
Voor patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg is de aanvangsdosis 90 mg, subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 90 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief gebleken. 90 mg resulteerde echter in grotere werkzaamheid (zie rubriek 5.1, tabel 4).

Arthritis psoriatica (PsA)
De aanbevolen dosering van STELARA is een aanvangsdosis van 45 mg, subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 45 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken. Als alternatief kan 90 mg gebruikt worden bij patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg.

Bij patiënten die geen respons hebben vertoond na 28 weken behandeling dient men te overwegen om de behandeling te stoppen.

Ouderen
Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 4.4).

Nier- en leverinsufficiëntie
STELARA is niet bij deze patiëntenpopulaties onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van STELARA bij kinderen met psoriasis jonger dan 6 jaar of bij kinderen met arthritis psoriatica jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrische patiënten en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten. Zie rubriek 4.2 van de SmPC van de voorgevulde spuit voor de dosering en de wijze van toediening bij pediatrische patiënten met psoriasis van 6 jaar en ouder.

Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa
Volgens het behandelingsschema wordt de eerste dosis STELARA intraveneus toegediend. Voor de dosering bij het intraveneuze doseringsschema, zie rubriek 4.2 van de SmPC voor STELARA 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

De eerste subcutane toediening van 90 mg STELARA dient 8 weken na de intraveneuze dosis plaats te vinden. Vervolgens wordt toediening om de 12 weken aanbevolen.

Patiënten die 8 weken na de eerste subcutane dosis niet voldoende respons hebben vertoond, mogen op dit tijdstip een tweede dosis ontvangen (zie de rubrieken 5.1 en 5.2).

Patiënten bij wie de respons bij toediening om de 12 weken verdwijnt, kunnen baat hebben bij een verhoging van de toedieningsfrequentie naar om

de 8 weken (zie rubriek 5.1).

Patiënten kunnen vervolgens om de 8 weken of om de 12 weken een dosis ontvangen, op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten die 16 weken na de intraveneuze inductiedosis of 16 weken na overschakeling op de 8-wekelijkse onderhoudsdosis geen baat blijken te hebben bij de behandeling dient te worden overwogen om met de behandeling te stoppen.

Behandeling met immunomodulatoren en/of corticosteroïden kan worden voortgezet tijdens de behandeling met STELARA. Bij patiënten die naar tevredenheid reageren op de behandeling met STELARA kan de dosering van corticosteroïden, in overeenstemming met de zorgstandaard, worden verlaagd of gestopt.

Bij onderbreking van de behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa is hervatting van de behandeling met subcutane toediening om de 8 weken veilig en effectief.

Ouderen
Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 4.4).

Nier- en leverinsufficiëntie
STELARA is bij deze patiëntenpopulaties niet onderzocht. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van STELARA voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar of colitis ulcerosa bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrische patiënten en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten. Zie rubriek 4.2 van de SmPC van het concentraat voor oplossing voor infusie en de voorgevulde spuit voor de dosering en de wijze van toediening bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn van 2 jaar en ouder.

Wijze van toediening
STELARA 45 mg en 90 mg voorgevulde pennen zijn uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie. Indien mogelijk dienen huidzones met tekenen van psoriasis te worden vermeden als injectieplaats.

Na een adequate training in de techniek van het subcutaan injecteren mogen patiënten of hun verzorgers STELARA injecteren als een arts beslist dat dit aangewezen is. De arts dient echter te zorgen voor een adequate opvolging van de patiënten.
Patiënten of hun verzorgers dienen geïnstrueerd te worden de voorgeschreven hoeveelheid STELARA te injecteren, overeenkomstig de aanwijzingen in de bijsluiter. In de bijsluiter worden uitgebreide instructies voor de toediening gegeven.

Zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor de bereiding en speciale voorzorgsmaatregelen bij het gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Klinisch belangrijke, actieve infectie (bijv. actieve tuberculose; zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst
Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties
Ustekinumab kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren.
In klinische studies en een observationele post-marketingstudie bij patiënten met psoriasis zijn bij patiënten die STELARA kregen ernstige bacteriële, schimmel- en virusinfecties waargenomen (zie rubriek 4.8).

Opportunistische infecties waaronder reactivering van tuberculose, andere opportunistische bacteriële infecties (waaronder atypische mycobacteriële infectie, Listeria-meningitis, Legionella-pneumonie en nocardiosis), opportunistische schimmelinfecties, opportunistische virusinfecties (waaronder encefalitis veroorzaakt door herpes simplex 2) en parasitaire infecties (waaronder oculaire toxoplasmose) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met ustekinumab.

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie (zie rubriek 4.3).

Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer STELARA wordt toegediend. Tuberculostaticabehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen

dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en STELARA dient niet toegediend te worden totdat de infectie is verdwenen.

Maligniteiten
Immunosuppressiva zoals ustekinumab kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die STELARA in klinische studies en een observationele post-marketingstudie bij patiënten met psoriasis kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten (zie rubriek 4.8). Het risico op een maligniteit kan hoger zijn bij psoriasispatiënten die tijdens het beloop van hun ziekte zijn behandeld met andere biologische geneesmiddelen.

Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze STELARA kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van STELARA bij deze patiënten overweegt.

Alle patiënten, in het bijzonder patiënten die ouder zijn dan 60 jaar, patiënten met een medische voorgeschiedenis van verlengde immunosuppressieve therapie, of patiënten met een voorgeschiedenis van PUVA behandeling, moeten worden gemonitord op het optreden van huidkanker (zie rubriek 4.8).

Systemische en respiratoire overgevoeligheidsreacties
Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij post-marketinggebruik, in enkele gevallen een aantal dagen na de behandeling. Anafylaxie en angio-oedeem zijn voorgekomen. Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, dient een passende therapie te worden ingesteld en dient de toediening van STELARA te worden beëindigd (zie rubriek 4.8).

Tijdens gebruik van ustekinumab na de registratie zijn gevallen gemeld van allergische longblaasjesontsteking, eosinofiele pneumonie en niet-infectieuze organiserende pneumonie. De klinische presentatie hiervan omvatte hoesten, dyspnoe en interstitiële infiltraten na één tot drie doses. Tot de ernstige gevolgen behoorden respiratoir falen en verlengde hospitalisatie. Er is verbetering gemeld na stopzetting van ustekinumab en ook, in enkele gevallen, toediening van corticosteroïden. Als infectie is uitgesloten en de diagnose is bevestigd, stop dan met ustekinumab en stel de gepaste behandeling in (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire voorvallen
Bij patiënten met psoriasis die in een observationele post-marketingstudie werden blootgesteld aan STELARA zijn cardiovasculaire voorvallen waargenomen, waaronder myocardinfarct en cerebrovasculair accident. Tijdens behandeling met STELARA moeten risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte regelmatig worden beoordeeld.

Gevoeligheid voor latex
De naaldbescherming in de onderdop van de voorgevulde pen is vervaardigd van droog natuurrubber (een latexderivaat), dat allergische reacties kan veroorzaken bij personen die gevoelig zijn voor latex.

Vaccinaties
Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met STELARA. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die recentelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten die STELARA krijgen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie.

Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende twaalf maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie de rubrieken 4.5 en 4.6). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn.

Patiënten die STELARA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen.

Langdurige behandeling met STELARA onderdrukt de humorale immuunrespons tegen pneumokokkenpolysaccharide- of tetanusvaccins niet (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
In studies bij psoriasis zijn de veiligheid en werkzaamheid van STELARA in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, niet onderzocht. In studies bij arthritis psoriatica bleek gelijktijdig gebruik van MTX geen invloed te hebben op de veiligheid of werkzaamheid van STELARA. Uit studies bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is niet gebleken dat gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva of corticosteroïden van invloed is op de veiligheid of werkzaamheid van STELARA. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en STELARA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Immunotherapie
STELARA is niet onderzocht bij patiënten die immunotherapie tegen allergie kregen. Het is niet bekend of STELARA deze immunotherapie kan beïnvloeden.

Ernstige huidaandoeningen
Bij patiënten met psoriasis is exfoliatieve dermatitis gemeld na behandeling met ustekinumab (zie rubriek 4.8). Patiënten met plaque psoriasis kunnen – als onderdeel van het natuurlijke verloop van hun ziekte – erytrodermische psoriasis ontwikkelen, met symptomen die mogelijk klinisch niet te onderscheiden zijn van exfoliatieve dermatitis. Als onderdeel van de monitoring van de psoriasis van de patiënt dient de arts alert te zijn op symptomen van erytrodermische psoriasis of exfoliatieve dermatitis. Als deze symptomen optreden, dient een passende behandeling te worden ingesteld. STELARA dient te worden gestopt als vermoed wordt dat het gaat om een reactie op het geneesmiddel.

Lupusgerelateerde aandoeningen
Bij patiënten die werden behandeld met ustekinumab, zijn gevallen gemeld van lupusgerelateerde aandoeningen, waaronder cutaneuze lupus erythematosus en lupusachtig syndroom. Als er laesies optreden, in het bijzonder in aan zonlicht blootgestelde gebieden van de huid of als deze gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp inschakelen. Als de diagnose van een lupusgerelateerde aandoening wordt bevestigd, moet ustekinumab worden gestopt en moet een passende behandeling worden gestart.

Speciale populaties

Ouderen
In de klinische studies bij de goedgekeurde indicaties zijn er over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Het aantal patiënten van 65 jaar en ouder is echter niet groot genoeg om vast te stellen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen.

Hulpstof met bekend effect

STELARA bevat 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) of 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende vaccins mogen niet tegelijk met STELARA toegediend worden.

Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende twaalf maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie de rubrieken 4.4 en 4.6). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn.

In de populatie-farmacokinetische analyses van de fase 3-studies werd het effect nagegaan van de meest gebruikte concomitante geneesmiddelen bij patiënten met psoriasis (waaronder paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur, metformine, atorvastatine, levothyroxine) op de farmacokinetiek van ustekinumab. Er waren geen aanwijzingen voor een interactie met deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. De basis voor deze analyse was dat ten minste 100 patiënten (> 5% van de onderzochte populatie) gedurende ten minste 90% van de onderzoeksperiode gelijktijdig met deze geneesmiddelen waren behandeld. De farmacokinetiek van ustekinumab werd niet beïnvloed door gelijktijdig gebruik van MTX, NSAID's, 6 mercaptopurine, azathioprine en orale corticosteroïden bij patiënten met arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, of door eerdere blootstelling aan TNFα-remmers bij patiënten met arthritis psoriatica of de ziekte van Crohn, of door eerdere blootstelling aan biologische geneesmiddelen (TNFα-remmers en/of vedolizumab) bij patiënten met colitis ulcerosa.

De resultaten van een *in-vitro*studie en een fase 1-studie bij proefpersonen met actieve ziekte van Crohn suggereren niet dat dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten krijgen (zie rubriek 5.2).

In studies bij psoriasis zijn de veiligheid en effectiviteit van STELARA in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, niet onderzocht. In studies bij arthritis psoriatica bleek gelijktijdig gebruik van MTX geen invloed te hebben op de veiligheid of werkzaamheid van STELARA. Uit studies bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is niet gebleken dat gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva of corticosteroïden van invloed is op de veiligheid of werkzaamheid van STELARA (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 weken na de behandeling.

Zwangerschap
Gegevens van een bescheiden aantal prospectief verzamelde zwangerschappen na blootstelling aan STELARA met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 450 zwangerschappen die werden blootgesteld tijdens het eerste trimester, wijzen niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

De beschikbare klinische ervaring is echter beperkt. Als voorzorgsmaatregel kan men het beste het gebruik van STELARA tijdens de zwangerschap vermijden.

Ustekinumab passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen geboren bij vrouwelijke patiënten die tijdens de zwangerschap met ustekinumab werden behandeld. De klinische gevolgen hiervan zijn onbekend; het risico van infectie bij zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab kan echter na de geboorte verhoogd zijn.
Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende twaalf maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie de rubrieken 4.4 en 4.5). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn.

Borstvoeding
Beperkte gegevens uit gepubliceerde literatuur duiden erop dat ustekinumab bij de mens in zeer kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of ustekinumab na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Gezien de mogelijkheid van ongewenste reacties van ustekinumab bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet worden besloten om ofwel de borstvoeding stop te zetten tijdens de behandeling en tot 15 weken na de behandeling ofwel de behandeling met STELARA stop te zetten, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de STELARA-behandeling voor de vrouw in aanmerking moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Het effect van ustekinumab op de vruchtbaarheid bij de mens werd nog niet geëvalueerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

STELARA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen in de gecontroleerde periodes van de klinische studies bij volwassenen waren nasofaryngitis (komt voor bij 6,9% van de met ustekinumab behandelde patiënten en bij 5,4% van de patiënten die placebo kregen) en hoofdpijn (komt voor bij 7,0% van de met ustekinumab behandelde patiënten en bij 5,2% van de patiënten die placebo kregen). De meest ernstige bijwerkingen van STELARA die gemeld zijn, zijn ernstige overgevoeligheidsreacties met anafylaxie (zie rubriek 4.4). Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Bijwerkingen in tabelvorm
De veiligheidsgegevens die hieronder worden beschreven, zijn gebaseerd op blootstelling van volwassenen aan ustekinumab in 14 fase 2- en fase 3-studies bij 6.710 patiënten (4.135 met psoriasis en/of arthritis psoriatica, 1.749 met de ziekte van Crohn en 826 patiënten met colitis ulcerosa). Het gaat daarbij om blootstelling aan STELARA in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde perioden van de klinische studies bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa gedurende minstens 6 maanden (4.577 patiënten) of minstens 1 jaar (3.648 patiënten). 2.194 patiënten met psoriasis, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa werden minstens 4 jaar blootgesteld, terwijl 1.148 patiënten met psoriasis of de ziekte van Crohn minstens 5 jaar werden blootgesteld.

Tabel 1 geeft een lijst van bijwerkingen weer uit de klinische studies bij volwassenen met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa en van bijwerkingen gemeld tijdens post-marketinggebruik. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklassen en geordend naar frequentie, met de volgende definities: Zeer vaak (≥ 1/10), Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), Zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie: Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak: Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, sinusitis Soms: Cellulitis, gebitsinfecties, herpes zoster, onderste luchtweginfectie, virale bovenste luchtweginfectie, vulvovaginale schimmelinfectie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: Overgevoeligheidsreacties (waaronder rash, urticaria) Zelden: Ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie en angio-oedeem)
Psychische stoornissen	Soms: Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn Soms: Facialisverlamming
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak: Orofaryngeale pijn Soms: Neusverstopping Zelden: Allergische longblaasjesontsteking, eosinofiele pneumonie Zeer zelden: Organiserende pneumonie*
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak: Diarree, nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: Pruritus Soms: Pustulaire psoriasis, huidexfoliatie, acne Zelden: Exfoliatieve dermatitis, overgevoeligheidsvasculitis Zeer zelden: Bulleus pemfigoïd, cutaneuze lupus erythematosus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak: Rugpijn, spierpijn, artralgie Zeer zelden: Lupusachtig syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: Vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats Soms: Reacties op de injectieplaats (waaronder hemorragie, hematoom, induratie, zwelling en pruritus), asthenie

* Zie rubriek 4.4, Systemische en respiratoire overgevoeligheidsreacties.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties
In de placebogecontroleerde studies bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met ustekinumab en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. In de placebogecontroleerde periode van deze klinische studies was het infectiecijfer 1,36 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en 1,34 bij patiënten behandeld met placebo. De incidentie van ernstige infecties was 0,03 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (30 ernstige infecties in 930 patiëntjaren in *follow-up*) en 0,03 bij patiënten behandeld met placebo (15 ernstige infecties in 434 patiëntjaren in *follow-up*) (zie rubriek 4.4).

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling aan ustekinumab van 15.227 patiëntjaren bij 6.710 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,2 jaar: 1,7 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 2,3 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Het infectiecijfer was 0,85 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en het cijfer van ernstige infecties was 0,02 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (289 ernstige infecties in 15.227 patiëntjaren in *follow-up*). De gemelde ernstige infecties waren pneumonie, anaal abces, cellulitis, diverticulitis, gastro-enteritis en virale infecties.

In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose.

Maligniteiten
In de placebogecontroleerde periode van de klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa was de incidentie van maligniteiten (uitgezonderd niet-melanome huidkanker) 0,11 per 100 patiëntjaren in *follow-up* voor patiënten behandeld met ustekinumab (1 patiënt in 929 patiëntjaren in *follow-up*), in vergelijking met 0,23 voor patiënten behandeld met placebo (1 patiënt in 434 patiëntjaren in *follow-up*). De incidentie van niet-melanome huidkanker was 0,43 per 100 patiëntjaren in *follow-up* voor patiënten behandeld met ustekinumab (4 patiënten in 929 patiëntjaren in *follow-up*) in vergelijking met 0,46 voor patiënten behandeld met placebo (2 patiënten in 433 patiëntjaren in *follow-up*).

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling aan ustekinumab van 15.205 patiëntjaren bij 6.710 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,2 jaar: 1,7 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 2,3 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Maligniteiten, uitgezonderd niet-melanome huidkankers, werden gemeld bij 76 patiënten in 15.205 patiëntjaren in *follow-up* (incidentie bij de patiënten behandeld met ustekinumab: 0,50 per 100 patiëntjaren in *follow-up*). De incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met ustekinumab was vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,94 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,73, 1,18], aangepast voor leeftijd, geslacht en ras). De maligniteiten die het vaakst werden waargenomen, anders dan niet-melanome huidkanker, waren prostaat-, melanoma-, colorectaal- en borstkankers. De incidentie van niet-melanome huidkanker was voor patiënten behandeld met ustekinumab 0,46 per 100 patiëntjaren in *follow-up* (69 patiënten in 15.165 patiëntjaren in *follow-up*). De verhouding van patiënten met basaalcelhuidkankers ten opzichte van patiënten met plaveiselcelhuidkankers (3:1) is vergelijkbaar met de verhouding die verwacht kan worden bij de algemene bevolking (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheidsreacties
Tijdens de gecontroleerde periodes van klinische studies met ustekinumab bij psoriasis en arthritis psoriatica zijn rash en urticaria elk waargenomen bij < 1% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Eenmalige doses tot 6 mg/kg zijn in klinische onderzoeken intraveneus toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering wordt het aanbevolen de patiënt te controleren op verschijnselen en symptomen van bijwerkingen en direct een geëigende symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukine-remmers, ATC-code: L04AC05

Werkingsmechanisme
Ustekinumab is een geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam dat met specificiteit bindt aan de gemeenschappelijke p40-eiwit-subeenheid van de humane cytokines interleukine (IL)-12 en IL-23. Ustekinumab remt de biologische activiteit van humaan IL-12 en IL-23 door p40 af te houden van binding aan het IL-12Rβ1-receptoreiwit dat tot expressie komt op het oppervlak van afweercellen. Ustekinumab kan niet binden aan IL-12 of IL-23 dat al aan de IL-12Rβ1-receptoren op het celoppervlak is gebonden. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat ustekinumab bijdraagt aan de door complement of door antilichaam gemedieerde cytotoxiciteit van cellen met IL-12 en/of IL-23-receptoren. IL-12 en IL-23 zijn heterodimere cytokines afgegeven door geactiveerde antigeenpresenterende cellen zoals macrofagen en dendritische cellen, en beide cytokines hebben een rol bij afweerfuncties; IL-12 stimuleert de *natural killer* (NK)-cellen en bevordert de differentiatie van CD4+ T-cellen tot het T-helper 1 (Th1)-fenotype; IL-23 induceert de T-helper 17 (Th17)-route. Abnormale regulatie van IL-12 en IL-23 is echter geassocieerd met immuungemedieerde aandoeningen zoals psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Door aan p40, de gemeenschappelijke subeenheid van IL-12 en IL-23, te binden, kan ustekinumab zijn klinische effecten bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa uitoefenen door de Th1- en Th17-cytokineroutes te onderbreken, die bij de pathologie van deze aandoeningen centraal staan.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder C-reactief proteïne (CRP) en fecaal calprotectine, in de inductiefase; dit effect hield aan in de onderhoudsfase. CRP werd beoordeeld tijdens de verlenging van de studie en de verminderingen waargenomen tijdens de onderhoudsfase werden over het algemeen tot en met week 252 gehandhaafd.

Bij patiënten met colitis ulcerosa resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder CRP en fecaal calprotectine, in de inductiefase. Dit effect hield aan gedurende de onderhoudsfase en de studieverlenging tot en met week 200.

Immunisatie

Gedurende de langdurige verlenging van Psoriasis studie 2 (PHOENIX 2) vertoonden volwassen patiënten die minstens 3,5 jaar behandeld werden met STELARA vergelijkbare antilichaamresponsen tegen zowel pneumokokkenpolysaccharide- als tetanusvaccins als een niet-systemisch behandelde psoriasis controlegroep. Een vergelijkbaar aantal volwassen patiënten ontwikkelde beschermende spiegels van anti-pneumokokken en anti-tetanus antilichamen en antilichaamtiters waren vergelijkbaar tussen patiënten die met STELARA behandeld waren en controlepatiënten.

Klinische werkzaamheid

Plaque psoriasis (volwassenen)
De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld bij 1.996 patiënten in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis en die in aanmerking kwamen voor fototherapie of systemische therapie. Daarnaast werden ustekinumab en etanercept vergeleken in een gerandomiseerde, actief-gecontroleerde studie, geblindeerd voor de beoordelaar, bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis met onvoldoende respons op, of een intolerantie of contra-indicatie voor ciclosporine, MTX of PUVA.

Psoriasis-studie 1 (PHOENIX 1) evalueerde 766 patiënten. 53% van deze patiënten was of niet-responsief, intolerant, of had een contra-indicatie voor andere systemische therapie. Patiënten die bij randomisatie in de ustekinumab-groep kwamen, kregen doses van 45 mg of 90 mg in de weken 0 en 4, gevolgd door dezelfde dosis elke 12 weken. Patiënten die bij randomisatie werden toegewezen aan de placebobehandeling in week 0 en 4, kregen door cross-over ustekinumab (45 mg of 90 mg) in week 12 en 16 en vervolgens elke 12 weken. Patiënten die bij randomisatie aanvankelijk aan de ustekinumab-behandeling waren toegewezen, die een respons vertoonden op de Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-75 (verbetering op de PASI van minstens 75% ten opzichte van *baseline*) in zowel week 28 als week 40, werden opnieuw gerandomiseerd om ofwel iedere 12 weken ustekinumab te krijgen of placebo (d.w.z. staken van de therapie). Patiënten die bij de tweede randomisatie in week 40 in de placebogroep kwamen, begonnen weer met ustekinumab in hun aanvankelijke doseringsschema als ze ten minste 50% van de verbetering op de PASI van week 40 verloren.
Alle patiënten werden na de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling tot 76 weken opgevolgd.

Psoriasis-studie 2 (PHOENIX 2) evalueerde 1.230 patiënten. 61% van deze patiënten was of niet-responsief, intolerant, of had een contra-indicatie voor andere systemische therapie. Patiënten die bij randomisatie in de ustekinumab-groep kwamen, kregen doses van 45 mg of 90 mg in de weken 0 en 4, gevolgd door een bijkomende dosis in week 16. Patiënten die bij randomisatie werden toegewezen aan de placebobehandeling in week 0 en 4, kregen door cross-over ustekinumab (45 mg of 90 mg) in week 12 en 16. Alle patiënten werden tot 52 weken na de eerste onderzoeksbehandeling opgevolgd.

In psoriasis-studie 3 (ACCEPT) werden 903 patiënten geëvalueerd met matige tot ernstige psoriasis met onvoldoende respons op, of een intolerantie of contra-indicatie voor andere systemische therapieën. Daarbij werd de werkzaamheid van ustekinumab vergeleken met die van etanercept en werd de veiligheid van ustekinumab en etanercept geëvalueerd. Tijdens het 12 weken durende actief-gecontroleerde deel van de studie werden patiënten gerandomiseerd om etanercept (50 mg tweemaal per week), ustekinumab 45 mg in week 0 en week 4, of ustekinumab 90 mg in week 0 en week 4 te ontvangen.

De *baseline*-kenmerken waren over het algemeen consistent over alle behandelgroepen in Psoriasis-studie 1 en 2, met een mediane *baseline*-PASI-score van 17 tot 18, een mediaan lichaamsoppervlak (*Body Surface Area*; BSA) van ≥ 20, en een mediane *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) variërend van 10 tot 12. Ongeveer een derde (Psoriasis-studie 1) en een kwart (Psoriasis-studie 2) van de personen had psoriatische artritis (PsA). In Psoriasis-studie 3 werd eenzelfde ziekte-ernst waargenomen.

Het primaire eindpunt in deze studies was het percentage van de patiënten met een PASI-75-respons t.o.v. *baseline* in week 12 (zie tabel 2 en 3).

Tabel 2 Samenvatting van de klinische respons in psoriasis-studie 1 (PHOENIX 1) en psoriasis-studie 2 (PHOENIX 2).

	Week 12 2 doses (week 0 en week 4)			Week 28 3 doses (week 0, week 4 en week 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis-studie 1					
Aantal gerandomiseerde patiënten	255	255	256	250	243
Respons op PASI-50 N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
Respons op PASI-75 N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
Respons op PASI-90 N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] 'verdwenen' of 'minimaal' N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Aantal patiënten ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI-75-respons N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Aantal patiënten > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI-75-respons N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasis-studie 2					
Aantal gerandomiseerde patiënten	410	409	411	397	400
Respons op PASI-50 N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
Respons op PASI-75 N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
Respons op PASI-90 N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] 'verdwenen' of 'minimaal' N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Aantal patiënten ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI-75-respons N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Aantal patiënten > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI-75-respons N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

a < 0,001 voor ustekinumab 45 mg of 90 mg ten opzichte van placebo.
b PGA = Algehele beoordeling door de arts (Physician Global Assessment)

Tabel 3 Samenvatting van de klinische respons in week 12 in psoriasis-studie 3 (ACCEPT).

	Psoriasis-studie 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg 2x per week)	Ustekinumab 2 doses (week 0 en week 4)	
		45 mg	90 mg
Aantal gerandomiseerde patiënten	347	209	347
PASI-50-respons N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI-75-respons N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI-90-respons N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA 'verdwenen' of 'minimaal' N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Aantal patiënten ≤ 100 kg	251	151	244
PASI-75-respons N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Aantal patiënten > 100 kg	96	58	103
PASI-75-respons N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

a $p < 0,001$ voor ustekinumab 45 mg of 90 mg ten opzichte van etanercept.
b $p = 0,012$ voor ustekinumab 45 mg ten opzichte van etanercept.

In Psoriasis-studie 1 was het handhaven van PASI-75 significant beter bij een continue behandeling dan bij staken van de behandeling ($p < 0,001$). Met beide doses van ustekinumab werden vergelijkbare resultaten gezien. Na 1 jaar (week 52) was 89% van de patiënten die bij de tweede randomisatie aan de onderhoudsbehandeling waren toegewezen responder op de PASI-75, tegen 63% van de patiënten die bij de tweede randomisatie placebo kregen (staken van de therapie) ($p < 0,001$). Na 18 maanden (week 76) was 84% van de patiënten die bij de tweede randomisatie aan de onderhoudsbehandeling waren toegewezen responder op de PASI-75, tegen 19% van de patiënten die bij de tweede randomisatie placebo kregen (staken van de therapie). Na 3 jaar (week 148) was 82% van de patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar de onderhoudsbehandeling responder op de PASI-75. Na 5 jaar (week 244) was 80% van de patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar de onderhoudsbehandeling responder op de PASI-75.

Bij de patiënten die bij de tweede randomisatie placebo kregen en die hun oorspronkelijke ustekinumab-behandelschema weer oppakten na verlies van ≥ 50% van de verbetering op de PASI, bereikte 85% opnieuw een respons op de PASI-75 binnen 12 weken na het herstarten van de therapie.

In Psoriasis-studie 1 werden in week 2 en week 12 in iedere ustekinumab-behandelgroep significant grotere verbeteringen in de DLQI t.o.v. *baseline* aangetoond in vergelijking met placebo. De verbetering hield aan tot week 28. Evenzo werden in psoriasis-studie 2 significante verbeteringen gezien in week 4 en week 12, die aanhielden tot week 24. In Psoriasis-studie 1 waren de verbeteringen in nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), in de totaalscores op de fysieke en de psychische items van de SF-36 en op de *Visual Analogue Scale* (VAS) voor jeuk ook in iedere ustekinumab-behandelgroep significant groter dan bij placebo. In Psoriasis-studie 2 waren ook de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) en de *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) in iedere ustekinumab-behandelgroep significant meer verbeterd dan bij placebo.

Arthritis psoriatica (PsA) (volwassenen)
Het is aangetoond dat ustekinumab de klachten en symptomen, het lichamelijk functioneren en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven verbetert en de mate van progressie van perifere gewrichtsschade vermindert bij volwassen patiënten met actieve PsA.

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld bij 927 patiënten in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met actieve PsA (≥ 5 gezwollen gewrichten en ≥ 5 gevoelige gewrichten) ondanks niet-steroïde anti-inflammatoire (NSAID) of *disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) therapie. Patiënten in deze studies hadden minstens 6 maanden een diagnose van PsA. Patiënten met elk subtype van PsA werden opgenomen, waaronder polyarticulaire artritis zonder evidentie van reumatoïde nodules (39%), spondylitis met perifere artritis (28%), asymmetrische perifere artritis (21%), betrokkenheid van de gewrichten tussen de distale falangen (12%) en arthritis mutilans (0,5%). In de beide studies hadden op *baseline* respectievelijk meer dan 70% en 40% van de patiënten enthesitis en dactylitis. De patiënten werden gerandomiseerd om subcutane behandeling te ontvangen met ustekinumab 45 mg, 90 mg, of placebo in de weken 0 en 4, gevolgd door een toediening elke 12 weken (q12w). Ongeveer 50% van de patiënten ging door met een stabiele dosis MTX (≤ 25 mg/week).

In PsAstudie 1 (PSUMMIT I) en PsAstudie 2 (PSUMMIT II), was respectievelijk 80% en 86% van de patiënten eerder behandeld met DMARD's. In studie 1 was voorafgaande behandeling met een tumornecrosefactor (TNF)α-remmer niet toegestaan. In studie 2 was de meerderheid van de patiënten (58%, n = 180) eerder behandeld met één of meerdere TNFα-remmer(s), van wie meer dan 70% met hun TNFα-remmer was gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid of intolerantie op enig moment.

Klachten en symptomen
Behandeling met ustekinumab leidde tot significante verbeteringen in de metingen van de ziekteactiviteit in week 24 in vergelijking met placebo. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat in week 24 ACR-20-respons vertoonde (ACR: *American College of Rheumatology*). De belangrijkste resultaten voor de werkzaamheid staan in onderstaande tabel 4.

Tabel 4 Aantal patiënten dat in week 24 klinische respons bereikte in de arthritis psoriatica-studie 1 (PSUMMIT I) en studie 2 (PSUMMIT II).

	Arthritis psoriatica studie 1			Arthritis psoriatica studie 2		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Aantal gerandomiseerde patiënten	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR-20-respons, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR-50-respons, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR-70-respons, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Aantal patiënten met BSA ≥ 3% [d]	146	145	149	80	80	81
PASI-75-respons, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI-90-respons, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Gecombineerde PASI-75- en ACR-20-respons, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Aantal patiënten ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR-20-respons, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Aantal patiënten met BSA ≥ 3% [d]	105	105	111	54	58	57
PASI-75-respons, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Aantal patiënten > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR-20-respons, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Aantal patiënten met BSA ≥ 3% [d]	41	40	38	26	22	24
PASI-75-respons, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] p = NS
[d] Aantal patiënten met ≥ 3% BSA van de huid met psoriasis op *baseline*

ACR-20-, 50- en 70-responsen bleven verbeteren of werden behouden tot week 52 (PsA studie 1 en 2) en week 100 (PsA studie 1). In PsA studie 1 werden ACR-20-responsen bereikt in week 100 bij 57% en 64% voor respectievelijk 45 mg en 90 mg. In PsA studie 2 werden ACR-20-responsen bereikt in week 52 bij 47% en 48%, voor respectievelijk 45 mg en 90 mg.

Het deel van de patiënten dat een respons bereikte volgens aangepaste responscriteria voor PsA (PsARC) was in week 24 in de ustekinumab-groepen ook significant hoger in vergelijking met placebo. PsARC-responsen bleven behouden tot weken 52 en 100. Een groter deel van de patiënten behandeld met ustekinumab die als primaire presentatie spondylitis met perifere artritis hadden, vertoonde 50 en 70 procent verbetering op de *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) scores in vergelijking met degenen behandeld met placebo in week 24.

Bij de groepen die werden behandeld met ustekinumab waren de responsen vergelijkbaar bij patiënten die wel en die niet tegelijkertijd MTX ontvingen. De responsen bleven behouden tot weken 52 en 100. Patiënten die eerder met TNFα-remmers waren behandeld en die ustekinumab kregen, behaalden in week 24 een grotere respons dan patiënten die placebo kregen (de ACR-20-respons was in week 24 respectievelijk 37% en 34% voor 45 mg en 90 mg, tegenover 15% voor placebo; $p < 0,05$). De responsen bleven behouden tot week 52.

Voor patiënten met enthesitis en/of dactylitis op *baseline* werd in PsA studie 1 in week 24 een significante verbetering geconstateerd in de scores voor enthesitis en dactylitis in de ustekinumab-groepen, in vergelijking met placebo. In PsA studie 2 werd in de groep behandeld met ustekinumab 90 mg in week 24 een significante verbetering geconstateerd in de score voor enthesitis en een numerieke verbetering (niet statistisch significant) in de score voor dactylitis in vergelijking met placebo. Verbeteringen in de score voor enthesitis en in de score voor dactylitis bleven behouden tot weken 52 en 100.

Radiografische respons

Structurele schade in zowel de handen als de voeten werd uitgedrukt als verandering in de totale van der Heijde-Sharp score (vdH-S score) ten opzichte van *baseline*. Deze score was gemodificeerd voor PsA door de distale interfalangeale gewrichten van de hand eraan toe te voegen. Er werd een van tevoren vastgestelde integrale analyse uitgevoerd waarin de gegevens van 927 personen uit PsA studies 1 en 2 werden gecombineerd. Ustekinumab vertoonde een statistisch significante afname in de mate van progressie van structurele schade ten opzichte van placebo, gemeten als de verandering in de totale gemodificeerde vdH-S score t.o.v. *baseline* tot week 24 (gemiddelde ± SD van de score was 0,97 ± 3,85 in de placebogroep tegenover respectievelijk 0,40 ± 2,11 en 0,39 ± 2,40 in de ustekinumab-groepen met 45 mg ($p < 0,05$) en 90 mg ($p < 0,001$)). Dit effect werd gedreven door PsA studie 1. Het effect wordt beschouwd te zijn aangetoond ongeacht gelijktijdig gebruik van MTX, en bleef behouden tot weken 52 (integrale analyse) en 100 (PsA studie 1).

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
Patiënten behandeld met ustekinumab vertoonden een significante verbetering in lichamelijk functioneren, zoals gemeten met de *Disability Index of the Health Assessment Questionnair*e (HAQ-DI) in week 24. Het deel van de patiënten dat ten opzichte van *baseline* een klinisch betekenisvolle verbetering van ≥ 0,3 bereikte op de HAQ-DI score was in de ustekinumab-groepen ook significant groter dan met placebo. Verbetering in HAQ-DI score ten opzichte van *baseline* bleef behouden tot weken 52 en 100.

In week 24 was er een significante verbetering in de DLQI-scores in de ustekinumab-groepen in vergelijking met placebo, die behouden bleef tot weken 52 en 100. In PsAstudie 2 was er in week 24 een significante verbetering in de scores op de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) in de ustekinumab-groepen ten opzichte van placebo. Het deel van de patiënten dat een klinisch betekenisvolle verbetering in vermoeidheid bereikte (4 punten op de FACIT-F) was ook significant groter in de ustekinumab-groepen in vergelijking met placebo. Verbeteringen in FACIT-scores bleven behouden tot week 52.

Ziekte van Crohn
De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab zijn onderzocht in drie, in meerdere centra uitgevoerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (score van de activiteitsindex van de ziekte van Crohn [*Crohn's Disease Activity Index;* CDAI] van ≥ 220 en ≤ 450). Het klinische ontwikkelingsprogramma bestond uit twee studies van 8 weken voor de intraveneuze inductietherapie (UNITI-1 en UNITI-2), gevolgd door een studie van 44 weken voor de subcutane onderhoudsbehandeling met gerandomiseerde stopzetting van de actieve behandeling (IM-UNITI), een behandelingsperiode van in totaal 52 weken.

In de studies voor de inductietherapie waren 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) patiënten opgenomen. Het primaire eindpunt voor de beide studies voor de inductietherapie was het percentage patiënten met een klinische respons (gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met ≥ 100 punten) in week 6. Er zijn voor beide studies tot en met week 8 gegevens over de werkzaamheid verzameld en geanalyseerd. Gelijktijdige toediening van orale corticosteroïden, immunomodulatoren, aminosalicylaten en antibiotica was toegestaan en 75% van de patiënten werd doorbehandeld met minstens één van deze middelen. In beide studies werden de patiënten in week 0 gerandomiseerd naar behandeling met een eenmalige intraveneuze toediening van óf de aanbevolen, op het lichaamsgewicht afgestemde dosis van ongeveer 6 mg/kg (zie rubriek 4.2 van de SmPC voor STELARA 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie), óf een vaste dosis van 130 mg ustekinumab, óf een placebo.

De patiënten in de UNITI-1-studie hadden niet gereageerd op voorafgaande anti-TNFα-therapie of verdroegen deze therapie niet. Ongeveer 48% had niet gereageerd op 1 voorafgaande anti- TNFα-therapie en 52% had niet gereageerd op 2 of 3 voorafgaande anti-TNFα-therapieën. In deze studie reageerde 29,1% van de patiënten primair onvoldoende (primaire *non-responders*), reageerde 69,4% aanvankelijk wel maar later niet meer (secundaire *non-responders*) en verdroeg 36,4% geen behandeling met TNFα-remmers.

De patiënten in de UNITI-2-hadden niet gereageerd op minstens één conventionele therapie, waaronder corticosteroïden of immunomodulatoren, en deze patiënten waren óf nog niet eerder met een TNFα-remmer behandeld (68,6%), óf wel eerder succesvol met een TNFα-remmer behandeld (31,4%).

In zowel de UNITI-1-studie als de UNITI-2-studie was het percentage patiënten met een klinische respons en remissie significant groter in de groep die met ustekinumab was behandeld dan in de groep die met placebo was behandeld (tabel 5). De klinische respons en remissie bij de patiënten die met ustekinumab waren behandeld waren in week 3 al significant en bleven toenemen tot en met week 8. In deze studies voor de inductietherapie was de werkzaamheid in de groep met de op het lichaamsgewicht afgestemde dosering beter en langduriger dan in de groep met de vaste dosering van 130 mg. De op het lichaamsgewicht afgestemde dosering is daarom de aanbevolen dosering voor de intraveneuze inductietherapie.

Tabel 5: Optreden van een klinische respons en remissie in UNITI-1 en UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	**Aanbevolen dosis van ustekinumab N = 249**	**Placebo N = 209**	**Aanbevolen dosis van ustekinumab N = 209**
Klinische remissie, week 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinische respons (≥ 100 punten), week 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinische respons (≥ 100 punten), week 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Respons ≥ 70 punten, week 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Respons ≥ 70 punten, week 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinische remissie wordt gedefinieerd als een CDAI-score < 150; klinische respons wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 100 punten of het optreden van klinische remissie
Respons ≥ 70 punten wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 70 punten
* Patiënten bij wie TNFα-remmers hebben gefaald
** Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

De studie voor de onderhoudsbehandeling (IM-UNITI) betreft een evaluatie van 388 patiënten bij wie er in week 8 in de UNITI-1- en UNITI-2-studie voor de inductietherapie met ustekinumab een klinische respons van ≥ 100 punten werd bereikt. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van óf 90 mg ustekinumab om de 8 weken, óf 90 mg ustekinumab om de 12 weken, óf naar behandeling met placebo gedurende 44 weken (zie rubriek 4.2 voor de aanbevolen dosering bij de onderhoudsbehandeling).

In de met ustekinumab behandelde groepen was er in week 44 bij een significant hoger percentage van de patiënten nog steeds sprake van klinische remissie en klinische respons dan in de groep met placebo (zie tabel 6).

Tabel 6: Aanhouden van de klinische respons en remissie in IM-UNITI (week 44; 52 weken na de start van de inductiedosis)

	Placebo* N = 131†	90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 128†	90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 129†
Klinische remissie	36%	53%[a]	49%[b]
Klinische respons	44%	59%[b]	58%[b]
Klinische remissie zonder corticosteroïden	30%	47%[a]	43%[c]
Klinische remissie bij patiënten:			
die bij de start van de onderhoudsbehandeling in remissie waren	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
die startten vanuit studie CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
die niet eerder met een TNFα-remmer waren behandeld	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
die startten vanuit studie CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinische remissie wordt gedefinieerd als een CDAI-score < 150; klinische respons wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 100 punten of het optreden van klinische remissie
* De placebogroep bestond uit patiënten met een klinische respons op ustekinumab die bij de start van de onderhoudsbehandeling naar behandeling met een placebo werden gerandomiseerd.
† Patiënten met een klinische respons op ustekinumab van ≥ 100 punten bij de start van de onderhoudsbehandeling
‡ Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald maar behandeling met TNFα-remmers niet
§ Patiënten bij wie TNFα-remmers hebben gefaald/die TNFα-remmers niet verdroegen
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominaal significant ($p < 0,05$)

In IM-UNITI hield bij behandeling om de 12 weken de klinische respons op ustekinumab bij 29 van de 129 patiënten geen stand, deze patiënten mochten overstappen op behandeling met ustekinumab om de 8 weken. Verlies van respons werd vastgesteld als een CDAI-score van ≥ 220 punten en een stijging van ≥ 100 punten ten opzichte van de CDAI-score op *baseline*. Bij 41,4% van deze patiënten werd 16 weken na aanpassing van de dosis een klinische remissie bereikt.

Patiënten bij wie er in de UNITI-1- en UNITI-2-studie in week 8 geen sprake was van een klinische respons op ustekinumab voor inductietherapie werden opgenomen in het niet-gerandomiseerde deel van de studie voor de onderhoudsbehandeling (IM-UNITI) en kregen op dat moment een subcutane injectie van 90 mg ustekinumab. Acht weken later bereikte 50,5% van deze patiënten een klinische respons waarna bij deze patiënten de onderhoudsbehandeling werd voortgezet met toediening om de 8 weken. Bij deze patiënten met de voortgezette onderhoudsbehandeling was er in week 44 bij 68,1% nog steeds sprake van een klinische respons en bij 50,2% was er sprake van een klinische remissie, percentages die overeenkomen met die bij patiënten met een initiële respons op ustekinumab tijdens de inductietherapie.

Bij de start van de studie voor de onderhoudsbehandeling werden de 131 patiënten die een klinische respons op ustekinumab hadden tijdens de inductietherapie, gerandomiseerd naar behandeling met een placebo. Bij 51 van deze 131 patiënten hield deze klinische respons vervolgens geen stand, waarna deze 51 patiënten werden behandeld met 90 mg ustekinumab subcutaan om de 8 weken. Bij de meerderheid van de patiënten bij wie de klinische respons geen stand hield, werd de behandeling met ustekinumab binnen 24 weken na de infusie voor de inductietherapie hervat. Bij 70,6% van deze 51 patiënten werd 16 weken na toediening van de eerste subcutane dosis ustekinumab een klinische respons bereikt en bij 39,2% een klinische remissie.

In de IM-UNITI-studie kwamen de patiënten die de studie tot en met week 44 hadden voltooid, in aanmerking voor voortzetting van behandeling in een verlenging van de studie. Bij de 567 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab in de verlenging van de studie bleven de klinische remissie en respons in het algemeen gehandhaafd tot en met week 252, zowel bij patiënten bij wie TNF-therapieën hadden gefaald als bij patiënten bij wie conventionele therapieën hadden gefaald.

Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld in deze studieverlenging met behandeling tot maximaal 5 jaar bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Endoscopie
In een substudie werd bij 252 patiënten met een geschikte endoscopische ziekteactiviteit op *baseline* het endoscopisch uiterlijk van het slijmvlies geëvalueerd. Het primaire eindpunt was de verandering in ziekteactiviteit op basis van de SES-CD-score (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*) ten opzichte van de uitgangswaarde. Deze score heeft betrekking op 5 over het ileum en colon verspreide segmenten en is samengesteld uit: aanwezigheid/grootte van ulcera, percentage van het slijmvliesoppervlak bedekt met ulcera, percentage van het slijmvliesoppervlak met andere afwijkingen en aanwezigheid/type van vernauwing/stricturen. Na een eenmalige intraveneuze dosis voor inductietherapie was de verandering in de SES-CD-score in week 8 groter in de groep met ustekinumab (n = 155, gemiddelde verandering = -2,8) dan in de groep met placebo (n = 97, gemiddelde verandering = -0,7, p = 0,012).

Fistelrespons
In een subgroep patiënten met drainerende fistels bij aanvang van de studie (8,8%; n = 26), was er na 44 weken bij 12 van de 15 (80%) met ustekinumab behandelde patiënten sprake van een fistelrespons (gedefinieerd als ≥ 50% minder drainerende fistels ten opzichte van de baseline van de studie voor de inductietherapie), vergeleken met 5 van de 11 (45,5%) met placebo behandelde patiënten.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven is beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) en de SF-36-vragenlijst. In vergelijking met patiënten met placebo was er bij patiënten die met ustekinumab waren behandeld in week 8 sprake van een grotere statistisch significante, klinisch belangrijke verbetering van de totaalscore voor de IBDQ en de samenvattende score voor de mentale component van de SF-36, in zowel UNITI-1 als UNITI-2, en de samenvattende score voor de fysieke component van de SF-36 in UNITI-2. In vergelijking met patiënten met placebo hield de verbetering van deze scores in het algemeen beter stand tot en met week 44 bij patiënten die in de IM-UNITI-studie met ustekinumab waren behandeld. Verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bleef in het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 252.

Colitis ulcerosa
De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde multicentrische studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; Endoscopie-subscore ≥ 2). Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit één intraveneuze inductie studie (UNIFI-I genoemd) met behandeling tot maximaal 16 weken, gevolgd door een studie met subcutane onderhoudsbehandeling van 44 weken met gerandomiseerde terugtrekking (UNIFI-M genoemd), die samen minstens 52 weken therapie besloegen.

De werkzaamheidsresultaten weergegeven voor UNIFI-I en UNIFI-M zijn gebaseerd op centrale review van endoscopieën.

In UNIFI-I werden 961 patiënten geïncludeerd. Het primaire eindpunt voor de inductiestudie was het percentage proefpersonen dat op week 8 in klinische remissie was. Patiënten werden gerandomiseerd om in week 0 een eenmalige intraveneuze toediening te ontvangen van ofwel de aanbevolen op gewicht gebaseerde dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie tabel 1, rubriek 4.2), ofwel een vastgestelde dosis van 130 mg ustekinumab, of placebo.

Gelijktijdige toedieningen van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en aminosalicylaten waren toegestaan en 90% van de patiënten bleef minstens een van deze medicamenten ontvangen. Bij de ingesloten patiënten moesten conventionele therapie (corticosteroïden of immunomodulatoren) of minstens één biologisch geneesmiddel (een TNFα-remmer en/of vedolizumab) hebben gefaald. Bij 49% van de patiënten had conventionele therapie gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet (van deze patiënten had 94% geen biologisch geneesmiddel gehad). Bij 51% van de patiënten had een biologisch geneesmiddel gefaald of kon men het niet verdragen. Bij ongeveer 50% van de patiënten had minstens één eerdere anti-TNFα-therapie gefaald (van wie 48% primaire non-responder was) en bij 17% hadden zowel minstens één anti-TNFα-therapie als vedolizumab gefaald.

In UNIFI-I was op week 8 een significant hoger percentage patiënten in klinische remissie in de groep behandeld met ustekinumab in vergelijking met placebo (tabel 7). Al in week 2, het vroegste geplande studiebezoek, en bij elk daaropvolgende bezoek, had een hoger percentage ustekinumab-patiënten geen rectale bloeding of bereikte een normale ontlastingsfrequentie in vergelijking met placebo-patiënten. Al in week 2 werden er significante verschillen waargenomen tussen ustekinumab en placebo in de partiële Mayo-score en in symptomatische remissie.

De werkzaamheid was op geselecteerde eindpunten hoger in de groep met op gewicht gebaseerde dosis (6 mg/kg) dan bij de groep met de dosis van 130 mg. Daarom wordt de op gewicht gebaseerde dosis de aanbevolen dosis voor intraveneuze inductie.

Tabel 7: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten in UNIFI-I (week 8)

	Placebo N = 319	Aanbevolen dosis ustekinumab£ N = 322
Klinische remissie*	5%	16%[a]
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald¥	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
Bij patiënten bij wie zowel een TNFα-remmer als vedolizumab hadden gefaald	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Klinische respons§	31%	62%[a]
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald¥	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
Bij patiënten bij wie zowel een TNFα-remmer als vedolizumab hadden gefaald	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
Genezing van de mucosa†	14%	27%[a]
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald	7% (11/161)	21% (35/166)[b]
Symptomatische remissie‡	23%	45%[b]
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa⸸	8%	21%[b]

£ Infusiedosis van ustekinumab gebruikmakend van het op gewicht gebaseerde doseringsregime zoals gespecificeerd in tabel 1.
* Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score ≤2 punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.
§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met ≥30% en ≥3 punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van ≥1 of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.
¥ Een TNFα-remmer en/of vedolizumab.
† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.
‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.
⸸ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.
[a] $p < 0,001$
[b] Nominaal significant ($p < 0,001$)
[c] Nominaal significant ($p < 0,05$)

In UNIFI-M werden 523 patiënten geëvalueerd die een klinische respons bereikten met een eenmalige intraveneuze toediening van ustekinumab in UNIFI-I. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van óf 90 mg ustekinumab om de 8 weken, óf 90 mg ustekinumab om de 12 weken, óf naar behandeling met placebo gedurende 44 weken (zie rubriek 4.2 van de SmPC voor STELARA oplossing voor injectie (injectieflacon) en STELARA oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of de SmPC voor STELARA oplossing voor injectie in een voorgevulde pen, voor de aanbevolen dosering bij de onderhoudsbehandeling).

In de met ustekinumab behandelde groepen was er in week 44 bij een significant hoger percentage van de patiënten nog steeds sprake van klinische remissie dan in de groep met placebo (zie tabel 8).

Tabel 8: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmaten in UNIFI-M (week 44; 52 weken na instelling van de inductiedosis)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 176	90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 172
Klinische remissie**	24%	44% [a]	38% [b]
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102) [d]
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald¥	17% (15/88)	40% (36/91) [c]	23% (16/70) [d]
Bij patiënten bij wie zowel een TNFα-remmer als vedolizumab hadden gefaald	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Aanhouden van klinische respons t/m week 44§	45%	71% [a]	68% [a]
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	51% (44/87)	78% (66/85) [c]	77% (78/102) [c]
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald¥	39% (34/88)	65% (59/91) [c]	56% (39/70) [d]
Bij patiënten bij wie zowel een TNFα-remmer als vedolizumab hadden gefaald	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
Genezing van de mucosa†	29%	51% [a]	44% [b]
Aanhouden van klinische remissie t/m week 44£	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) [c]
Klinische remissie zonder corticosteroïden€	23%	42% [a]	38% [b]
Aanhoudende remissie‖	35%	57% [c]	48% [d]
Symptomatische remissie‡	45%	68% [c]	62% [d]
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa⊣	28%	48% [c]	41% [d]

* Na respons op ustekinumab i.v.
** Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score ≤2 punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.
§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met ≥30% en ≥3 punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van ≥1 of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.
¥ Een TNFα-remmer en/of vedolizumab.
† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.
£ Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie t/m week 44 onder patiënten in klinische remissie aan het begin van de onderhoudsbehandeling.
€ Klinische remissie zonder corticosteroïden is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie in week 44 die geen corticosteroïden ontvangen.
‖ Aanhoudende remissie is gedefinieerd als gedeeltelijke Mayo-remissie bij ≥80% van alle bezoeken voor week 44 en in partiële Mayo-remissie op het laatste bezoek (week 44).
‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.
⊣ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] Nominaal significant ($p < 0,001$)
[d] Nominaal significant ($p < 0,05$)
[e] Niet statistisch significant

Het gunstige effect van ustekinumab op de klinische respons, genezing van de mucosa en klinische remissie werd waargenomen bij inductie en bij onderhoudsbehandeling, zowel bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald maar een biologische therapie niet, als bij degenen bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNFα-remmer had gefaald, waaronder patiënten met een primaire non-respons op therapie met een TNFα-remmer. Een gunstig effect werd ook waargenomen bij inductie bij patiënten bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNFα-remmer en vedolizumab had gefaald, hoewel het aantal patiënten in deze subgroep te klein was om definitieve conclusies te trekken over het gunstige effect tijdens onderhoudstherapie in deze groep.

Responders in week 16 na inductie met ustekinumab
Met ustekinumab behandelde patiënten bij wie er in week 8 van UNIFI-I geen respons was, ontvingen een subcutane toediening van 90 mg ustekinumab in week 8 (36% van de patiënten). Van die patiënten bereikte 9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd tot de

aanbevolen inductiedosis klinische remissie en bereikte 58% klinische respons in week 16.

Patiënten die in week 8 geen klinische respons vertoonden op inductie met ustekinumab in de UNIFI-I-studie, maar die wel respons vertoonden in week 16 (157 patiënten), kwamen in het niet-gerandomiseerde deel van UNIFI-M en bleven om de 8 weken een onderhoudsdosis ontvangen; een meerderheid van deze patiënten (62%) behield de respons en 30% bereikte remissie in week 44.

Studieverlenging
In UNIFI kwamen patiënten die de studie tot en met week 44 hadden afgerond in aanmerking voor voortzetting van de behandeling in een studieverlenging. Van de 400 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab elke 12 of 8 weken in de studieverlenging, werd de symptomatische remissie over het algemeen gehandhaafd tot en met week 200 voor patiënten bij wie conventionele therapie (maar niet biologische therapie) had gefaald en bij wie biologische therapie had gefaald, inclusief degenen bij wie zowel de anti-TNF- als de vedolizumab-therapie had gefaald. Van de patiënten die 4 jaar behandeling met ustekinumab kregen en werden beoordeeld met de volledige Mayo-score bij onderhoudsweek 200, behield 74,2% (69/93) en 68,3% (41/60) respectievelijk mucosale genezing en klinische remissie.

De veiligheidsanalyse waarin 457 patiënten (1.289,9 persoonsjaren) tot 220 weken werden gevolgd, toonde een veiligheidsprofiel tussen week 44 en 220 dat vergelijkbaar was met het veiligheidsprofiel dat tot week 44 werd waargenomen.

In deze studieverlenging met een behandeling tot 4 jaar bij patiënten met colitis ulcerosa werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

Endoscopische normalisatie
Endoscopische normalisatie was gedefinieerd als een Mayo endoscopie-subscore van 0 en werd al in week 8 van UNIFI-I waargenomen. In week 44 van UNIFI-M werd het bereikt bij respectievelijk 24% en 29% van de patiënten die om de 12 of om de 8 weken werden behandeld met ustekinumab, tegenover 18% van de patiënten in de placebogroep.

Histologische en histo-endoscopische genezing van de mucosa
Histologische genezing (gedefinieerd als infiltratie van neutrofielen in < 5% van de crypten, geen destructie van de crypten en geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel) werd beoordeeld in week 8 van UNIFI-I en week 44 van UNIFI-M. In week 8, na een eenmalige intraveneuze inductiedosis, bereikte een significant groter deel van de patiënten in de groep met de aanbevolen dosering histologische genezing (36%) vergeleken met patiënten in de placebogroep (22%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histologische genezing in de groep met ustekinumab om de 12 weken (54%) en om de 8 weken (59%) in vergelijking met placebo (33%).

Een gecombineerd eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa – gedefinieerd als proefpersonen met zowel genezing van de mucosa als histologische genezing – werd geëvalueerd in week 8 van UNIFI-I en in week 44 van UNIFI-M. Patiënten die ustekinumab kregen in de aanbevolen dosering vertoonden significante verbeteringen op het eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa in week 8 (18%) in vergelijking met de placebogroep (9%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histo-endoscopische genezing van de mucosa in de groepen die ustekinumab kregen om de 12 weken (39%) en om de 8 weken (46%) vergeleken met placebo (24%).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ), de SF-36-vragenlijst en de EuroQoL-5D (EQ-5D)-vragenlijst.

In week 8 van UNIFI-I vertoonden patiënten die ustekinumab ontvingen significant grotere en klinisch relevante verbeteringen op de IBDQ-totaalscore, de EQ-5D en de EQ-5D VAS, en op de SF-36 samenvattingsscore van de psychische component en de SF-36 samenvattingsscore van de lichamelijke component in vergelijking met placebo. Deze verbeteringen bleven gehandhaafd bij patiënten behandeld met ustekinumab in UNIFI-M t/m week 44. De verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten door IBDQ en SF-36, werd over het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 200.

Patiënten die ustekinumab ontvingen, ervaarden significant meer verbeteringen in arbeidsproductiviteit – zoals werd vastgesteld aan de hand van grotere afname in de algehele arbeidsbelemmering – en in belemmering van activiteiten – zoals vastgesteld met de WPAI-GH vragenlijst – dan patiënten die placebo kregen.

Hospitalisaties en colitis ulcerosa (CU)-gerelateerde chirurgie
Tot en met week 8 van UNIFI-I waren de percentages proefpersonen met CU-gerelateerde hospitalisaties significant lager voor proefpersonen in de groep met de aanbevolen dosis ustekinumab (1,6%, 5/322) vergeleken met proefpersonen in de placebogroep (4,4%, 14/319) en er waren geen proefpersonen die CU-gerelateerde chirurgie ondergingen in de groep van proefpersonen die de aanbevolen inductiedosis ustekinumab ontvingen, vergeleken met 0,6% (2/319) proefpersonen in de placebogroep.

Tot en met week 44 van UNIFI-M werd een significant lager aantal CU-gerelateerde hospitalisaties waargenomen bij proefpersonen in de gecombineerde ustekinumab-groep (2,0%, 7/348) vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (5,7%, 10/175). Een numeriek lager aantal proefpersonen in de ustekinumab-groep (0,6%, 2/348) onderging CU-gerelateerde chirurgie vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (1,7%, 3/175) t/m week 44.

Immunogeniciteit
Tijdens behandeling met ustekinumab kunnen zich antilichamen tegen ustekinumab ontwikkelen. De meeste daarvan zijn neutraliserende antilichamen. De vorming van antilichamen tegen ustekinumab wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring en verminderde werkzaamheid van ustekinumab, behalve bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Bij hen werd geen verminderde werkzaamheid waargenomen. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen ustekinumab en het optreden van injectieplaatsreacties.

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ustekinumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa en juveniele idiopathische artritis. De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrische patiënten en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De mediane tijd waarin de maximale serumconcentratie (t_{max}) werd bereikt, bedroeg bij gezonde proefpersonen 8,5 dagen na een eenmalige subcutane toediening van 90 mg. De mediane t_{max}-waarden van ustekinumab na een eenmalige subcutane toediening van ofwel 45 mg of 90 mg aan patiënten met psoriasis waren vergelijkbaar met die waargenomen bij gezonde proefpersonen.

De absolute biologische beschikbaarheid van ustekinumab bij patiënten met psoriasis na een eenmalige subcutane toediening werd berekend op 57,2%.

Distributie
Het mediane verdelingsvolume tijdens de laatste fase (Vz) na een eenmalige intraveneuze toediening aan patiënten met psoriasis varieerde van 57 tot 83 ml/kg.

Biotransformatie
De precieze metabole route voor ustekinumab is niet bekend.

Eliminatie
De mediane systemische klaring (CL) na een eenmalige intraveneuze toediening aan patiënten met psoriasis varieerde van 1,99 tot 2,34 ml/dag/kg. De mediane halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ustekinumab was bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa ongeveer 3 weken, variërend van 15 tot 32 dagen over alle studies bij psoriasis en arthritis psoriatica. In een populatie-farmacokinetische analyse waren de schijnbare klaring (CL/F) en het schijnbare verdelingsvolume (V/F) bij patiënten met psoriasis respectievelijk 0,465 l/dag en 15,7 l. De CL/F van ustekinumab werd niet beïnvloed door het geslacht. Populatie-farmacokinetische analyse toonde aan dat er een tendens was naar een sterkere klaring van ustekinumab bij patiënten die positief waren in een test op antilichamen tegen ustekinumab.

Dosislineariteit
Na eenmalige intraveneuze toediening in doses variërend van 0,09 mg/kg tot 4,5 mg/kg of na een eenmalige subcutane toediening in doses variërend van ongeveer 24 tot 240 mg aan patiënten met psoriasis nam de systemische blootstelling aan ustekinumab (C_{max} en AUC) toe in een verband dat bij benadering proportioneel was aan de dosis.

Eenmalige dosis versus herhaalde doses
Het verloop van de serumconcentratie van ustekinumab in de tijd na eenmalige of herhaalde subcutane toediening was in het algemeen voorspelbaar. Bij patiënten met psoriasis werd na de eerste subcutane doses in week 0 en week 4, gevolgd door een dosis elke 12 weken, de steady-state-serumconcentratie van ustekinumab bereikt in week 28. De mediane steady-state-dalconcentratie varieerde van 0,21 µg/ml tot 0,26 µg/ml (45 mg) en van 0,47 µg/ml tot 0,49 µg/ml (90 mg). Wanneer ustekinumab elke 12 weken subcutaan werd toegediend, trad er geen merkbare accumulatie in de serumconcentratie op.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd er na een intraveneuze dosis van ~6 mg/kg om de 8 of 12 weken een subcutane onderhoudsdosis van 90 mg toegediend, met de eerste onderhoudsdosis 8 weken na de intraveneuze dosis. De steady-state-concentratie van ustekinumab werd bereikt rond het begin van de periode van de tweede onderhoudsdosis. Bij patiënten met de ziekte van Crohn varieerden de mediane steady-state-dalconcentraties van 1,97 µg/ml tot 2,24 µg/ml en van 0,61 µg/ml tot 0,76 µg/ml voor respectievelijk 90 mg ustekinumab om de 8 weken en 90 mg ustekinumab om de 12 weken. Bij patiënten met colitis ulcerosa varieerden de mediane steady-state-dalconcentraties van 2,69 µg/ml tot 3,09 µg/ml en van 0,92 µg/ml tot 1,19 µg/ml voor respectievelijk 90 mg ustekinumab om de 8 weken en 90 mg ustekinumab om de 12 weken. Bij de steady-state-dalconcentratie van ustekinumab ten gevolge van 90 mg ustekinumab om de 8 weken trad er vaker klinische remissie op dan bij de steady-state-dalconcentratie van ustekinumab ten gevolge van 90 mg ustekinumab om de 12 weken.

Effect van gewicht op de farmacokinetiek
Uit een populatie-farmacokinetische analyse die gebruikmaakte van gegevens van patiënten met psoriasis volgde dat het lichaamsgewicht de onafhankelijke variabele was met de meest significante invloed op de klaring van ustekinumab. De mediane CL/F bij patiënten met een gewicht > 100 kg was ongeveer 55% hoger dan bij patiënten met een gewicht ≤ 100 kg. De mediane V/F bij patiënten met een gewicht van > 100 kg was ongeveer 37% hoger dan bij patiënten met een gewicht van ≤ 100 kg. De mediane dal-serumconcentraties van ustekinumab bij patiënten met een hoger gewicht (> 100 kg) in de 90 mg-groep waren vergelijkbaar met die bij patiënten met een lager gewicht (≤ 100 kg) in de 45 mg-groep. Vergelijkbare resultaten werden verkregen uit een populatie-farmacokinetische analyse die gebruikmaakte van gegevens van patiënten met arthritis psoriatica die ter bevestiging werd uitgevoerd.

Aanpassing van de doseringsfrequentie
Op basis van waargenomen gegevens en populatie-PK-analyses bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa hadden gerandomiseerde proefpersonen bij wie de respons verdween in de loop van de tijd lagere serumconcentraties van ustekinumab dan proefpersonen bij wie de respons niet verdween. Bij de ziekte van Crohn was een dosisaanpassing van 90 mg om de 12 weken naar 90 mg om de 8 weken geassocieerd met een stijging in de dal-serumconcentraties van ustekinumab en een daarmee gepaard gaande toename van werkzaamheid. Bij colitis ulcerosa lieten simulaties op basis van populatie-PK-modelling zien dat een dosisaanpassing van 90 mg om de 12 weken naar 90 mg om de 8 weken naar verwachting zou resulteren in een verdrievoudiging van de steady-state-dalconcentraties van ustekinumab. Daarnaast werd op basis van gegevens uit klinische studies bij patiënten met colitis ulcerosa een positieve blootstellings-responsrelatie vastgesteld tussen dalconcentraties enerzijds en klinische remissie en genezing van de mucosa anderzijds.

Speciale populaties
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.
Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij oudere patiënten.

De farmacokinetiek van ustekinumab was over het algemeen vergelijkbaar voor Aziatische en niet-Aziatische patiënten met psoriasis en colitis ulcerosa.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd de variabiliteit van de klaring van ustekinumab beïnvloed door het lichaamsgewicht, de serumalbuminespiegel, geslacht, en de aanwezigheid van antilichamen tegen ustekinumab, terwijl lichaamsgewicht de belangrijkste co-variabele was met invloed op het verdelingsvolume. Daarnaast werd de klaring bij de ziekte van Crohn beïnvloed door *C-reactive protein*, een eerder falen van een TNF-antagonist en ras (Aziatisch versus niet-Aziatisch). De invloed van deze co-variabelen lag binnen ± 20% van de typische waarden of de referentiewaarden van de respectievelijke PK-parameters. Daarom is dosisaanpassing bij deze co-variabelen niet vereist. Gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren had geen significante invloed op de beschikbaarheid van ustekinumab.

In de populatie-farmacokinetische analyse waren geen aanwijzingen voor een effect van tabak of alcohol op de farmacokinetiek van ustekinumab.

De biologische beschikbaarheid van ustekinumab was vergelijkbaar na toediening via een spuit of een voorgevulde pen.

De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrische patiënten en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten.

Regulering van CYP450-enzymen
De effecten van IL-12 of IL-23 op de regulering van CYP450-enzymen werden beoordeeld in een *in-vitro*studie met behulp van humane hepatocyten. Hieruit bleek dat IL-12 en/of IL-23, in concentraties van 10 ng/ml, de activiteit van humane CYP450-enzymen niet veranderden (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, of 3A4; zie rubriek 4.5).

Een open-label, fase 1-geneesmiddeleninteractie studie, studie CNTO1275CRD1003, werd uitgevoerd om het effect van ustekinumab op de activiteiten van cytochroom P450-enzymen te evalueren na inductie- en onderhoudsdosering bij patiënten met actieve ziekte van Crohn (n=18). Er werden geen klinisch significante veranderingen waargenomen in de blootstelling aan cafeïne (CYP1A2-substraat), warfarine (CYP2C9-substraat), omeprazol (CYP2C19-substraat), dextromethorfan (CYP2D6-substraat) of midazolam (CYP3A-substraat) wanneer deze gelijktijdig werden gebruikt met ustekinumab in de goedgekeurde aanbevolen dosering bij patiënten met de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens verkregen uit onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en ontwikkelings- en reproductietoxiciteit, met inbegrip van veiligheidsfarmacologische evaluatie, duiden niet op een speciaal risico (bijvoorbeeld orgaantoxiciteit) voor mensen. In onderzoeken naar de ontwikkelings- en reproductietoxiciteit bij cynomolgus-aapjes werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van de mannetjes en geen aangeboren afwijkingen of ontwikkelingsdefecten waargenomen. Bij het gebruik van een analoog antilichaam tegen IL-12/23 bij muizen werden geen nadelige effecten waargenomen op de parameters voor de vruchtbaarheid bij de vrouw.

De doseringsniveaus in de dierexperimentele studies waren tot zo'n 45-maal hoger dan de hoogste dosis die bedoeld is voor toediening aan psoriasispatiënten en resulteerde in piek-serumconcentraties bij apen die meer dan 100-maal zo hoog waren als waargenomen bij de mens.

Met ustekinumab zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniteit vanwege het gebrek aan geschikte modellen voor een antilichaam zonder kruisreactiviteit met IL-12/23 p40 van knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80 (E433)
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

STELARA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
3 jaar

STELARA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
3 jaar

Individuele voorgevulde pennen kunnen eenmalig maximaal 30 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 30°C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde pen voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald en de datum waarop de pen weggegooid zou moeten worden. De datum waarop de pen weggegooid zou moeten worden mag de oorspronkelijke gedrukte vervaldatum die op de doos staat niet overschrijden. Als een voorgevulde pen eenmaal op kamertemperatuur (tot 30°C) is bewaard, mag hij niet opnieuw in de koelkast bewaard worden. Gooi de voorgevulde pen weg indien deze niet is gebruikt binnen 30 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Indien nodig kunnen individuele voorgevulde pennen worden bewaard bij kamertemperatuur tot 30°C (zie rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

STELARA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
0,5 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstalen naald, geassembleerd in een voorgevulde pen met een passief naaldbeschermingsmechanisme. De naaldbescherming in de onderdop van de voorgevulde pen bevat droog natuurrubber (een latexderivaat).

STELARA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
1 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstalen naald, geassembleerd in een voorgevulde pen met een passief naaldbeschermingsmechanisme. De naaldbescherming in de onderdop van de voorgevulde pen bevat droog natuurrubber (een latexderivaat).

STELARA is beschikbaar in een verpakking met één voorgevulde pen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde pen mag niet worden geschud. De oplossing moet vóór subcutane toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes of verkleuring. De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel en kan enkele kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Dit verschijnsel is niet ongebruikelijk voor eiwitachtige oplossingen. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn. Voor toediening dient STELARA op kamertemperatuur te komen (ongeveer een half uur). Gedetailleerde instructies voor het gebruik staan vermeld in de bijsluiter.

STELARA bevat geen bewaarmiddelen; daarom mag overgebleven ongebruikt geneesmiddel in de voorgevulde pen niet worden gebruikt. STELARA wordt geleverd als een steriele voorgevulde pen voor eenmalig gebruik. De voorgevulde pen mag nooit opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

STELARA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
EU/1/08/494/006

STELARA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
EU/1/08/494/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2009
Datum van laatste verlenging: 19 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/04/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.