Wezenla

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.
Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie
WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
WEZENLA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.

WEZENLA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

Ustekinumab is een geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23, geproduceerd in een ovariumcellijn van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,02 mg (45 mg.0,5 ml) of 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polysorbaat 80 (E 433) in elke doseringseenheid.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie

Oplossing voor injectie.

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Oplossing voor injectie.

WEZENLA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder tot opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel. De oplossing heeft een pH van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 280 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis

WEZENLA 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).

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

WEZENLA is aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescente patiënten van 6 jaar en ouder, bij wie andere systemische therapieën of fototherapieën geen adequate controle geven, of die daarvoor een intolerantie hebben (zie rubriek 5.1).

Arthritis psoriatica (PsA)

WEZENLA 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 bij volwassenen

WEZENLA 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.

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten

WEZENLA is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg, die onvoldoende reageren op ofwel conventionele therapie ofwel biologische therapie of deze behandelingen niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering van WEZENLA 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 WEZENLA 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 (≥ 65 jaar)

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

Nier- en leverinsufficiëntie

Ustekinumab is niet bij deze patiëntenpopulaties onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab bij kinderen met psoriasis jonger dan 6 jaar of bij kinderen met arthritis psoriatica jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten (6 jaar en ouder)

De aanbevolen dosis WEZENLA op basis van het lichaamsgewicht is hieronder weergegeven (zie tabel 1 en 2). WEZENLA dient subcutaan te worden toegediend in de weken 0 en 4, en vervolgens iedere 12 weken.

Tabel 1. Aanbevolen dosis van WEZENLA voor psoriasis bij pediatrische patiënten

Lichaamsgewicht op het moment van toediening	Aanbevolen dosis
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Gebruik de volgende formule om het injectievolume (ml) voor patiënten van < 60 kg te berekenen: lichaamsgewicht (kg) x 0,0083 (ml/kg) of raadpleeg tabel 2. Het berekende volume dient te worden afgerond op de dichtstbijzijnde 0,01 ml en worden toegediend met een gegradueerde 1 ml-spuit. Voor pediatrische patiënten die met een lagere dosis moeten worden behandeld dan de volledige dosis van 45 mg is er een 45 mg-injectieflacon verkrijgbaar

Tabel 2. Injectievolumes van WEZENLA bij pediatrische psoriasispatiënten < 60 kg

Lichaamsgewicht op het moment van toediening (kg)	Dosis (mg)	Injectievolume (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17

21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46

56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Volwassenen

Ziekte van Crohn

Volgens het behandelingsschema wordt de eerste dosis WEZENLA intraveneus toegediend. Voor de dosering bij het intraveneuze doseringsschema, zie rubriek 4.2 van de SmPC voor WEZENLA 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

De eerste subcutane toediening van 90 mg WEZENLA 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 rubriek 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 en 5.2).

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 ustekinumab. Bij patiënten die naar tevredenheid reageren op de behandeling met ustekinumab kan de dosering van corticosteroïden, in overeenstemming met de zorgstandaard, worden verlaagd of gestopt.

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

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Nier- en leverinsufficiëntie

Ustekinumab is bij deze patiëntenpopulaties niet onderzocht. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten (patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg)

In het behandelschema wordt de eerste dosis WEZENLA intraveneus toegediend. Voor de dosering bij het intraveneuze doseringsschema, zie rubriek 4.2 van de SmPC voor WEZENLA 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

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

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, rubriek 5.2).

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 dosisaanpassing geen baat blijken te hebben bij de behandeling dient te worden overwogen om met de behandeling te stoppen.

Behandeling met immunomodulatoren, 5-aminosalicylaat (5-ASA)-verbindingen, antibiotica en/of corticosteroïden kan worden voortgezet tijdens de behandeling met WEZENLA. Bij patiënten die naar tevredenheid reageren op de behandeling met WEZENLA kan de dosering van deze geneesmiddelen, in overeenstemming met de zorgstandaard, worden verlaagd of gestopt.

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

WEZENLA 45 mg injectieflacons of 45 mg en 90 mg voorgevulde spuiten 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 WEZENLA 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 WEZENLA te injecteren, overeenkomstig de aanwijzingen in de bijsluiter. In de bijsluiter worden uitgebreide instructies voor het gebruik 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(fen) 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 ustekinumab 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 WEZENLA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie (zie rubriek 4.3).

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

Maligniteiten

Immunosuppressiva zoals ustekinumab kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die ustekinumab 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 ustekinumab kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van ustekinumab 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

Systemisch

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 WEZENLA te worden beëindigd (zie rubriek 4.8).

Respiratoir

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 ustekinumab zijn cardiovasculaire voorvallen waargenomen, waaronder myocardinfarct en cerebrovasculair accident. Tijdens behandeling met WEZENLA moeten risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte regelmatig worden beoordeeld.

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met WEZENLA. 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 ustekinumab krijgen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met WEZENLA 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 WEZENLA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen.

Langdurige behandeling met WEZENLA 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 ustekinumab 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 ustekinumab. 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 ustekinumab. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en WEZENLA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Immunotherapie

Ustekinumab is niet onderzocht bij patiënten die immunotherapie tegen allergie kregen. Het is niet bekend of WEZENLA 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. WEZENLA 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 (≥ 65 jaar)

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 ustekinumab 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.

Polysorbaat 80

WEZENLA bevat 0,02 mg (45 mg/0.5 ml) of 0,04 mg (90 mg/1,0 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 WEZENLA 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 ustekinumab 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 ustekinumab. 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 ustekinumab (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 ustekinumab 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 WEZENLA 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 WEZENLA stop te zetten, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de WEZENLA-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

WEZENLA 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 (> 5%) in gecontroleerde periodes van de klinische studies met ustekinumab bij volwassen patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren nasofaryngitis en hoofdpijn. De meeste werden beschouwd als mild en noodzaakten geen stopzetting van de studiebehandeling. De meest ernstige bijwerkingen van ustekinumab 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 ustekinumab in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde perioden van de klinische studies bij patiënten met psoriasis 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 3 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 3. 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).

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met plaque psoriasis

De veiligheid van ustekinumab is onderzocht in twee fase 3-studies met pediatrische patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis. De eerste studie vond plaats bij 110 patiënten van 12 t/m 17 jaar die tot 60 weken werden behandeld en de tweede studie vond plaats bij 44 patiënten van 6 t/m 11 jaar die tot 56 weken werden behandeld. In het algemeen waren de bijwerkingen die in deze twee studies werden gemeld – met gegevens over de veiligheid tot 1 jaar – vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere studies werden gezien bij volwassenen met plaque psoriasis.

Pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg met de ziekte van Crohn

De veiligheid van ustekinumab is onderzocht in één fase 1-studie en één fase 3-studie bij pediatrische patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn tot respectievelijk week 240 en week 52. In het algemeen was het veiligheidsprofiel in dit cohort (n = 71) vergelijkbaar met dat wat in eerdere studies bij volwassenen met de ziekte van Crohn werd gezien.

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 het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

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

WEZENLA is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).

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 en de ziekte van Crohn.

Door aan p40, de gemeenschappelijke subeenheid van IL-12 en IL-23, te binden, kan ustekinumab zijn klinische effecten bij psoriasis, arthritis psoriatica en de ziekte van Crohn 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.

Immunisatie

Gedurende de langdurige verlenging van Psoriasis studie 2 (PHOENIX 2) vertoonden volwassen patiënten die minstens 3,5 jaar behandeld werden met ustekinumab vergelijkbare antilichaamresponsen tegen zowel pneumokokkenpolysacharide- 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 ustekinumab behandeld waren en controlepatiënten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 4 en 5).

Tabel 4. 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 5. 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 PsA-studie 1 (PSUMMIT I) en PsA-studie 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 6.

Tabel 6. 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 PsA-studie 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.

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 juveniele idiopathische artritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

Het is aangetoond dat ustekinumab de tekenen en symptomen en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met plaque psoriasis verbetert.

Adolescente patiënten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van ustekinumab werd onderzocht bij 110 pediatrische patiënten met een leeftijd van 12 t/m 17 jaar, met matige tot ernstige plaque psoriasis in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-studie (CADMUS). De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel placebo (n = 37), ofwel de aanbevolen dosis ustekinumab (zie rubriek 4.2; n = 36) ofwel de helft van de aanbevolen dosis ustekinumab (n = 37) te ontvangen door middel van een subcutane injectie in week 0 en 4, gevolgd door een toediening elke 12 weken (q12w). In week 12 vond er een cross-over plaats van placebo-behandelde patiënten naar ustekinumab.

Patiënten met PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 en een voor ten minste 10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA), die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of fototherapie, waren geschikt om aan de studie deel te nemen. Ongeveer 60% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan conventionele systemische therapie of fototherapie. Ongeveer 11% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan biologische geneesmiddelen.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een PGA-score ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1) bereikte in week 12. Secundaire eindpunten waren onder andere PASI 75, PASI 90, verandering t.o.v. *baseline* op de *Children’s Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), en de verandering t.o.v. *baseline* in de totale schaalscore van de PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) in week 12. In week 12 vertoonden de personen behandeld met ustekinumab een significant grotere verbetering in hun psoriasis en hun gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven dan degenen behandeld met placebo (zie tabel 7).

Bij alle patiënten werd de werkzaamheid opgevolgd tot 52 weken na de eerste toediening van de studiemedicatie. Bij het eerste bezoek na *baseline* in week 4 was er in het percentage patiënten met een PGA-score ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1) en in het percentage dat PASI 75 bereikte een verschil zichtbaar tussen de groep behandeld met ustekinumab en de groep behandeld met placebo. Dit verschil was maximaal in week 12. Verbeteringen in PGA, PASI, CDLQI en PedsQL bleven behouden tot en met week 52 (zie tabel 7).

Tabel 7. Samenvatting van de primaire en secundaire eindpunten in week 12 en week 52

Psoriasis-studie bij pediatrische patiënten (CADMUS) (leeftijd 12-17 jaar)			
	Week 12		**Week 52**
	Placebo	**Aanbevolen dosis ustekinumab**	**Aanbevolen dosis ustekinumab**
	N (%)	N (%)	N (%)
Gerandomiseerde patiënten	37	36	35
PGA			
PGA 'verdwenen' (0) of 'minimaal' (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA 'verdwenen' (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
Responders met PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
Responders met PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
Responders met PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%)[a]	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI van 0 of 1[b]	6 (16,2%)	18 (50,0%)[c]	20 (57,1%)
PedsQL			
Verandering t.o.v. *baseline* Gemiddelde (SD)[d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] p < 0,001
[b] CDLQI: De CDLQI is een dermatologie-instrument om het effect van een huidprobleem op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te meten bij pediatrische patiënten. CDLQI van 0 of 1 geeft aan dat er geen effect is op de kwaliteit van leven van het kind.
[c] p = 0,002
[d] PedsQL: De PedsQL is een algemene maat voor de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, ontwikkeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten. Voor de placebogroep in week 12, N = 36
[e] p = 0,028

Tijdens de placebogecontroleerde periode tot en met week 12 waren de werkzaamheid in zowel de groep met de aanbevolen dosis als de groep met de helft van de aanbevolen dosis over het algemeen vergelijkbaar wat betreft het primaire eindpunt (respectievelijk 69,4% en 67,6%). Daarentegen waren er tekenen van een dosis-respons voor de strengere werkzaamheidscriteria (bijv. PGA 'verdwenen' (0), PASI 90). Na week 12 was de werkzaamheid in de groep met de aanbevolen dosis over het algemeen hoger en bleef deze beter behouden dan in de groep met de helft van de aanbevolen dosis, waarbij een bescheiden verlies van werkzaamheid vaker werd waargenomen tegen het eind van elk doseringsinterval van 12 weken. De veiligheidsprofielen van de aanbevolen dosis en de helft van de aanbevolen dosis waren vergelijkbaar.

Kinderen (6-11 jaar)

De werkzaamheid van ustekinumab werd onderzocht bij 44 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis in een multicentrische eenarmige, open-label fase 3-studie (CADMUS Jr.). Patiënten werden behandeld met de aanbevolen dosis van ustekinumab (zie rubriek 4.2; n = 44) per subcutane injectie in de weken 0 en 4, gevolgd door toediening om de 12 weken (q12w).

Patiënten met PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 en een betrokken BSA van minstens 10%, die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of fototherapie, konden deelnemen aan de studie. Ongeveer 43% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan conventionele systemische therapie of fototherapie. Ongeveer 5% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan een biologisch geneesmiddel.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een PGA-score 'verdwenen' (0) of 'minimaal' (1) bereikte in week 12. Secundaire eindpunten waren onder andere PASI 75, PASI 90 en verandering t.o.v. *baseline* op de *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) in week 12.
In week 12 vertoonden de personen behandeld met ustekinumab een significante verbetering in hun psoriasis en hun gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (zie tabel 8).

Bij alle patiënten werd de werkzaamheid opgevolgd tot 52 weken na de eerste toediening van de studiemedicatie. Het percentage patiënten met een PGA-score 'verdwenen' (0) of 'minimaal' (1) in week 12 was 77,3%. De werkzaamheid (gedefinieerd als PGA 0 of 1) werd al waargenomen op het eerste bezoek na *baseline* in week 4 en het percentage proefpersonen die een PGA-score bereikte van 0 or 1 nam toe t/m week 16 en bleef daarna relatief stabiel t/m week 52. Verbeteringen in PGA, PASI en CDLQI bleven behouden t/m week 52 (zie tabel 8).

Tabel 8. Samenvatting van de primaire en secundaire eindpunten in week 12 en week 52

Psoriasis-studie bij pediatrische patiënten (CADMUS Jr.) (leeftijd 6-11 jaar)		
	Week 12	**Week 52**
	Aanbevolen dosis ustekinumab	**Aanbevolen dosis ustekinumab**
	N (%)	N (%)
Ingesloten patiënten	44	41
PGA		
PGA 'verdwenen' (0) of 'minimaal' (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA 'verdwenen' (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
Responders met PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Responders met PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Responders met PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI[a]		
Patiënten met een CDLQI > 1 op *baseline*	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI van 0 of 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI: De CDLQI is een dermatologie-instrument om het effect van een huidprobleem op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te meten bij pediatrische patiënten. CDLQI van 0 of 1 geeft aan dat er geen effect is op de kwaliteit van leven van het kind.

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 tabel 1, rubriek 4.2 van de SmPC van WEZENLA 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 (zie tabel 9). 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 9. 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 10).

Tabel 10. 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.

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. 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 de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).
Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werden beoordeeld bij 48 pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg, in een interim-analyse van een multicentrische fase 3-studie (UNITI-Jr) bij pediatrische patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (gedefinieerd als een score van > 30 op de *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI]) gedurende 52 weken behandeling (8 weken inductie en 44 weken onderhoudsbehandeling). Patiënten die in de studie werden ingesloten, hadden ofwel onvoldoende gereageerd op eerdere biologische therapie of conventionele therapie voor de ziekte van Crohn of konden deze niet verdragen. In de studie was een open-label-inductiebehandeling opgenomen met een eenmalige intraveneuze dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie rubriek 4.2), gevolgd door een gerandomiseerde dubbelblinde subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van 90 mg ustekinumab toegediend om de 8 weken of om de 12 weken.

Werkzaamheidsresultaten

Het primaire eindpunt van de studie was klinische remissie in week 8 van de inductie (gedefinieerd als PCDAI-score ≤ 10). Het deel van de patiënten dat klinische remissie bereikte, was 52,1% (25/48) en is vergelijkbaar met dat wat is waargenomen in de fase 3-studies met ustekinumab bij

volwassenen.

Klinische respons werd al in week 3 waargenomen. Het deel van de patiënten met klinische respons in week 8 (gedefinieerd als een afname t.o.v. *baseline* in de PCDAI-score van > 12,5 punt bij een totale PCDAI-score niet hoger dan 30) was 93,8% (45/48).

Tabel 11 toont de analyses voor de secundaire eindpunten t/m onderhoudsweek 44.

Tabel 11. Samenvatting van de secundaire eindpunten t/m onderhoudsweek 44

	90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 23	**90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 25**	**Totaal aantal patiënten N = 48**
Klinische remissie*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinische remissie zonder corticosteroïden§	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinische remissie bij patiënten die in week 8 van de inductie in klinische remissie waren*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinische respons†	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoscopische respons£	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klinische remissie is gedefinieerd als een PCDAI-score ≤ 10 punten.
§ Klinische remissie zonder corticosteroïden is gedefinieerd als PCDAI-score van ≤ 10 punten en geen corticosteroïden gekregen hebben gedurende minimaal 90 dagen voorafgaand aan onderhoudsweek 44.
† Klinische respons is gedefinieerd als een afname t.o.v. *baseline* in de PCDAI-score van ≥ 12,5 punt, met een totale PCDAI-score niet hoger dan 30.
£ Endoscopische respons is gedefinieerd als een afname in de SES-CD-score van ≥ 50% of een SES-CD-score ≤ 2, bij patiënten met een *baseline* SES-CD score van ≥ 3.

Aanpassing van de doseringsfrequentie

Patiënten die met het onderhoudsregime waren gestart en verlies van respons (*loss of response*, LOR) hadden ervaren op basis van de PCDAI-score kwamen in aanmerking voor dosisaanpassing. Patiënten werden ofwel omgeschakeld van behandeling om de 12 weken naar om de 8 weken, of bleven op behandeling om de 8 weken (schijnaanpassing). 2 patiënten kregen een dosisaanpassing naar het kortere doseringsinterval. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt in 100% (2/2) van de patiënten 8 weken na de dosisaanpassing.

Het veiligheidsprofiel van het inductiedoseringsregime en beide onderhoudsdoseringsregimes in de pediatrische populatie met een gewicht van ten minste 40 kg is vergelijkbaar met dat vastgesteld in de volwassen populatie met de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.8).

Biomarkers voor ontsteking in serum en feces

De gemiddelde verandering t.o.v. *baseline* in onderhoudsweek 44 in *C-Reactive protein* (CRP) en fecale calprotectineconcentraties waren respectievelijk -11,17 mg/l (24,159) en -538,2 mg/kg (1.271,33).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

De totale IMPACT-III-scores en alle subdomeinen (darmsymptomen, vermoeidheidsgerelateerde systemische symptomen en welbevinden) toonden na 52 weken klinisch betekenisvolle verbeteringen.

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 (V_z) 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 of de ziekte van Crohn 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 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 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 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.

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.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn 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 concentraties van ustekinumab in serum bij pediatrische psoriasispatiënten met een leeftijd van 6 t/m 17 jaar, behandeld met de aanbevolen dosis op basis van het lichaamsgewicht, waren over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassen psoriasispatiënten die met de dosis voor volwassenen waren behandeld. De concentraties van ustekinumab in serum bij pediatrische psoriasispatiënten van 12-17 jaar (CADMUS) die met de helft van de aanbevolen dosis op basis van het lichaamsgewicht waren behandeld over het algemeen lager waren dan die bij volwassenen.

De steady-state-serumconcentratie bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn met een gewicht van ten minste 40 kg waren vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn.

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 (CYP2D6substraat) 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-histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat-80 (E433)
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie

3 jaar

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

3 jaar

WEZENLA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

3 jaar

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

Na optrekken in een wegwerpspuit zijn de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 15 °C-25 °C. Plaats het product niet terug in de koelkast.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie

0,5 ml oplossing in een type 1-glazen injectieflacon van 2 ml, afgesloten met een elastomeer stop.

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml oplossing in een voorgevulde type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstalen naald en een beschermdop over de naald. De spuit is uitgerust met een automatisch naaldbeschermingsmechanisme.

WEZENLA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een voorgevulde type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstalen naald en een beschermdop over de naald. De spuit is uitgerust met een automatisch naaldbeschermingsmechanisme.

WEZENLA is beschikbaar in verpakkingen met één injectieflacon of één voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing in de injectieflacon of voorgevulde spuit met WEZENLA mag niet worden geschud. De oplossing moet vóór subcutane toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes of verkleuring. De oplossing is helder tot opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn. Voor toediening dient WEZENLA op kamertemperatuur te komen (ongeveer een half uur). Gedetailleerde instructies voor het gebruik staan vermeld in de bijsluiter.

WEZENLA bevat geen bewaarmiddelen; daarom mag overgebleven ongebruikt geneesmiddel in de flacon en de spuit niet worden gebruikt. WEZENLA wordt geleverd als een steriele injectieflacon voor eenmalig gebruik of een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. De spuit, de naald en de injectieflacon mogen nooit opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij het gebruik van een injectieflacon voor eenmalig gebruik wordt een injectiespuit aanbevolen van 1 ml met een 27 gauge, ½ inch (13 mm) naald.

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

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Ierland

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

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie

EU/1/24/1823/001

WEZENLA 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/24/1823/002

WEZENLA 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/24/1823/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

juli 2025

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