

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STELARA 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia 26 ml:ssa injektioneustettä (5 mg/ml).

Ustekinumabi on monoklonaalinen ihmisen interleukiini (IL)-12/23 IgG1 κ -vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiiren myeloomasolulinjassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten Crohnin tauti

STELARA on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai TNF- α :n estäjiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Lapsuusiän Crohnin tauti

STELARA on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon pediatriisille potilaille, joiden paino on vähintään 40 kg ja jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin tai biologisiin hoitoihin tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Haavainen paksusuolitulehdus

STELARA on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai biologisiin lääkevalmisteisiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

STELARA-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu käytettäväksi Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkäreiden ohjauksessa ja seurannassa. STELARA-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, käytetään vain laskimoon annettavana induktioannoksena.

Annostus

Aikuiset

Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus

STELARA-hoito aloitetaan painoon perustuvana kerta-annoksena laskimoon. Infuusioliuoksen valmistamiseen käytetään taulukossa 1 mainittu lukumäärä STELARA 130 mg -injektiopulloja (ks. valmistaminen kohdasta 6.6).

Taulukko 1. STELARA-aloitusannos laskimoon

Potilaan paino antoajankohtana	Suosittelut annos ^a	STELARA 130 mg -injektiopullojen lukumäärä
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Noin 6 mg/kg

Ensimmäinen ihon alle annettava annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annetun annoksen jälkeen. Seuraavien ihon alle annettavien annosten annostus, ks. STELARA-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja STELARA-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä valmisteyhteenvetämisessä kohta 4.2.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annosmuutos ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

STELARA-injektionestettä ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Lapsuusiän Crohnin tauti (potilaiden paino vähintään 40 kg)

STELARA-hoito aloitetaan painoon perustuvana kerta-annoksena laskimoon. Infuusioliuoksen valmistamiseen käytetään taulukossa 2 mainittu lukumäärä STELARA 130 mg -injektiopulloja (ks. valmistaminen kohdasta 6.6).

Taulukko 2. STELARA-aloitusannos laskimoon

Potilaan paino antoajankohtana	Suosittelut annos ^a	STELARA 130 mg -injektiopullojen lukumäärä
≥ 40 kg – ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Noin 6 mg/kg

Ensimmäinen ihon alle annettava annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annetun annoksen jälkeen. Seuraavien ihon alle annettavien annosten annostus, ks. STELARA-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja STELARA-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku valmisteyhteenvetämisessä kohta 4.2.

STELARA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 40 kg:n painoisten pediatristen potilaiden Crohnin taudin tai alle 18 vuoden ikäisten lasten haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavissa.

Antotapa

STELARA 130 mg on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, ja se pitää antaa vähintään yhden tunnin kestoisena infuusiona. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio (esim. aktiivinen tuberkuloosi, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Ustekinumabi saattaa lisätä infektiovaaraa ja aktivoita latenteja infektioita uudelleen. Kliinisissä tutkimuksissa sekä psoriaasipotilaille valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa STELARA-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia bakteri-, sieni- ja virusinfektioita (ks. kohta 4.8).

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota, muita opportunistisia bakteri-infektioita (mukaan lukien epätyypillinen mykobakteeri-infektio, listeriameningiitti, legionellakeuhkokuume ja nokardioosi), opportunistisia sieni-infektioita, opportunistisia virusinfektioita (mukaan lukien *herpes simplex 2* -viruksen aiheuttama aivotulehdus) ja loisinfektioita (mukaan lukien okulaarinen toksoplasmoosi).

STELARA-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan sen antamista kroonista infektiota sairastaville tai toistuvia infektioita aiemmin sairastaneille potilaille (ks. kohta 4.3).

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektion mahdollisuus ennen STELARA-hoidon aloittamista. STELARA-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Latentin tuberkuloosi-infektion hoito on aloitettava ennen STELARA-valmisteiden antamista. Tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen STELARA-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua. STELARA-hoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja sen jälkeen aktiivisen tuberkuloosin merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

Potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos hänelle ilmaantuu infektiin viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hänen tilaansa on seurattava tarkoin eikä STELARA-hoitoa saa antaa ennen kuin infektio on hoidettu.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten ustekinumabi, saattavat suurentaa pahanlaatuisten kasvainten riskiä. Osalle STELARA-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista sekä psoriaasipotilaille, jotka olivat mukana valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa, kehittyi ihon ja muita kuin ihon pahanlaatuisia kasvaimia (ks. kohta 4.8). Pahanlaatuisten kasvainten riski saattaa olla tavanomaista suurempi psoriaasipotilaille, jotka ovat saaneet sairautensa aikana hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on aiemmin todettu pahanlaatuisia kasvaimia, tai potilailla, joiden hoitoa jatkettiin sen jälkeen, kun heille oli kehittynyt pahanlaatuinen kasvain STELARA-hoidon aikana. Hoidossa on siksi noudatettava varovaisuutta harkittaessa STELARA-hoidon antamista tälle potilasryhmälle.

Kaikkia potilaita, mutta erityisesti yli 60-vuotiaita potilaita, potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet PUVA-hoitoa, sekä potilaita, jotka ovat saaneet pitkäkestoista immuunisalpaajahoidon, on seurattava ihosyövän ilmaantumisen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Systemiset ja hengitysteiden yliherkkyysoireet

Systemiset

Vakavia yliherkkyysoireita, jotka joissakin tapauksissa ovat ilmaantuneet useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Anafylaksiaa ja angioedeemaa on esiintynyt. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen tai muu vakava yliherkkyysoire, asianmukainen hoito on aloitettava ja STELARA-valmisteen antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita. Jos vakava tai henkeä uhkaava reaktio havaitaan, asianmukainen hoito on aloitettava ja ustekinumabihoito on lopetettava.

Hengitystiet

Allergista alveoliittia, eosinofiilista pneumoniamia ja ei-infektiivistä organisoituvaa pneumoniamia on raportoitu ustekinumabin käytössä myyntiluvan saamisen jälkeen. Kliinisiä oireita olivat mm. yskä, hengenahdistus ja interstitiaaliset infiltraatit, jotka ilmaantuivat 1–3 annoksen jälkeen. Vakavia seurauksia ovat olleet hengityksen vajaatoiminta ja sairaalahoidon pitkittyminen. Oireiden on raportoitu lieventyneen ustekinumabin käytön lopettamisen jälkeen ja joissakin tapauksissa kortikosteroidien annon jälkeen. Jos infektio on suljettu pois ja diagnoosi varmistuu, lopeta ustekinumabihoito ja aloita tarkoituksenmukainen hoito (ks. kohta 4.8).

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Myyntiluvan saamisen jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa STELARA-valmistelle altistuneilla psoriaasipotilailla on havaittu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivohavereita. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät pitää tutkia säännöllisin väliajoin STELARA-hoidon aikana.

Rokotukset

Eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen (Bacillus Calmette-Guérin)) antamista STELARA-hoidon aikana suositellaan välttämään. Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, jotka ovat äskettäin saaneet eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältäviä rokotteita. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista STELARA-hoitoa saavilla potilailla ei ole. STELARA-hoito on keskeytettävä vähintään 15 viikon ajaksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden antamista, ja STELARA-hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua rokotuksen jälkeen. Lääkettä määrävän lääkärin on tarkistettava kyseisen rokotteen valmisteyhteenvedosta rokotuksen jälkeiseen samanaikaiseen immunosuppressiolääkehoitoon liittyvät lisätiedot ja ohjeet.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväsille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

STELARA-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä tai eläviä taudinaiheuttajia sisältämättömiä rokotteita.

Pitkäkestoinen STELARA-hoito ei vaimenna humoraalista immuunivastetta pneumokokkipolysakkaridi- tai tetanusrokotteille (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito

Psoriaasitutkimuksissa ei ole arvioitu STELARA-hoidon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan STELARA-hoidon tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa

tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan STELARA-hoidon turvallisuuteen tai tehoon. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ja STELARA-hoidon samanaikaista käyttöä tai kun STELARA-hoitoon siirrytään muiden immunosuppressiivisten biologisten lääkkeiden käytön jälkeen (ks. kohta 4.5).

Immunoterapia

STELARA-hoitoa ei ole arvioitu potilailla, jotka ovat saaneet allergian siedätyshoitoa. Ei tiedetä, vaikuttaako STELARA allergian siedätyshoitoon.

Vakavat ihosairaudet

Psoriaasipotilailla on raportoitu ustekinumabihoiton jälkeen eksfoliatiivista dermatiittia (ks. kohta 4.8). Läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille saattaa kehittyä osana sairauden luonnollista kulkua erythroderminen psoriaasi, jonka oireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa eksfoliatiivisesta dermatiitista. Lääkärin pitää osana potilaan psoriaasin seurantaa tarkkailla erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliatiivisen dermatiitin oireita. Jos oireita ilmaantuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos lääkkeestä aiheutuvaa reaktiota epäillään, STELARA-hoito pitää lopettaa.

Lupuksen kaltaiset reaktiot

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien kutaanista lupus erythematosusta ja lupuksen kaltaista oireyhtymää. Jos potilaalle ilmaantuu leesioita, etenkin auringolle altistuneilla ihoalueilla, tai jos niihin liittyy nivelkipua, potilaan on hakeuduttava viipymättä lääkärinhoitoon. Jos lupuksen kaltainen reaktio varmistuu, ustekinumabihoito pitää lopettaa ja asianmukainen hoito pitää aloittaa.

Erytisyryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla STELARA-valmistetta saaneilla potilailla ei havaittu hyväksytyjä käyttöaiheita koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa kokonaiseroja valmisteen tehossa ja turvallisuudessa nuorempiin potilaisiin nähden. Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden vähäisen lukumäärän vuoksi ei kuitenkaan ollut mahdollista määrittää, eroaako heidän vasteensa nuoremmista potilaista. Koska iäkkäillä henkilöillä esiintyy yleensä enemmän infektioita, iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Natriumsisältö

STELARA sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

STELARA kuitenkin laimennetaan 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusoliuokseen. Tämä tulee huomioida potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajotus (ks. kohta 6.6)

Polysorbaatti 80

STELARA sisältää 10,8 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,40 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa STELARA-hoidon aikana.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Vaiheen 3 tutkimusten populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä selvitettiin psoriaasipotilaiden yleisimmin käyttämien samanaikaisten lääkitysten (esim. parasetamolin, ibuprofeenin,

asetyyilisalisyylihapon, metformiinin, atorvastatiinin, levotyroksiinin) vaikutusta ustekinumabin farmakokinetiikkaan. Näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä ei havaittu viitteitä yhteisvaikutuksista. Tämän analyysin perustana käytettiin sitä, että vähintään 100 potilasta (yli 5 % tutkitusta potilasjoukosta) sai kyseistä samanaikaista lääkitystä vähintään 90 % tutkimuksen ajasta. Metotreksaatin, tulehduskipulääkkeiden, 6-merkaptopuriinin, atsatiopriinin ja suun kautta otettavien kortikosteroidien samanaikainen anto nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille tai nivelpsoriaasia tai Crohnin tautia sairastavien potilaiden aiempi altistus tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α :n) estäjille tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden aiempi altistus biologisille lääkevalmisteille (eli TNF- α :n estäjille ja/tai vedolitsumabille) ei vaikuttanut ustekinumabin farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimuksen ja aktiivista Crohnin tautia sairastavilla tutkittavilla tehdyn vaiheen 1 tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, ettei annosta tarvitse muuttaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP450-substraatteja (ks. kohta 5.2).

Psoriaasitutkimuksissa ei ole arvioitu STELARA-hoidon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan STELARA-hoidon tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan STELARA-hoidon turvallisuuteen tai tehoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot kohtalaisesta lukumäärästä STELARA-valmisteelle altistuneita raskauksia, joiden lopputulos tiedetään, mukaan lukien yli 450:stä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuneesta raskaudesta, eivät osoita vastasyntyneillä olevan lisääntynyttä vakavien synnyntäisten epämuodostumien riskiä.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Saatavissa oleva kliininen kokemus on kuitenkin vähäistä. STELARA-valmisteen käyttöä on varotoimenpiteenä syytä välttää raskaana oleville naisille.

Ustekinumabi läpäisee istukan. Sitä on havaittu ustekinumabihoitoa raskauden aikana saaneille naispotilaille syntyneiden imeväisten seerumissa. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta kohdussa ustekinumabille altistuneilla imeväisillä voi syntymän jälkeen olla suurentunut infektioriski. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Imetys

Kirjallisuudessa julkaistut suppeat tiedot viittaavat siihen, että ihmisellä erittyy hyvin pieniä ustekinumabimääriä rintamaitoon. Ei tiedetä, imeytyykö nieltä ustekinumabi systeemisesti. Koska ustekinumabista saattaa aiheutua haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, päätös imetyksen lopettamisesta hoidon ajaksi ja 15 viikoksi hoidon jälkeen tai STELARA-hoidon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja STELARA-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ustekinumabin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

STELARA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Ustekinumabihoitoon liittyvien aikuisilla tehtyjen kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloiduilla jaksoilla yleisimpiä haittavaikutuksia (> 5 %:lla) olivat nenän ja nielun tulehdus ja päänsärky. Niiden katsottiin olevan useimmiten lieviä eivätkä ne edellyttäneet tutkimuslääkehoidon keskeyttämistä. Vakavin STELARA-hoitoa koskeva raportoitu haittavaikutus on vakava yliherkkyysoire, anafylaksia mukaan lukien (ks. kohta 4.4). Psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa esitetyt turvallisuustiedot perustuvat 6 710 aikuispotilaan (joista 4 135 sairasti psoriaasia ja/tai nivelpsoriaasia, 1 749 sairasti Crohnin tautia ja 826 sairasti haavaista paksusuolitulehdusta) altistukseen ustekinumabille 14 vaiheen II ja vaiheen III tutkimuksessa. Tiedoissa on mukana psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikainen vähintään 6 kuukauden (4 577 potilasta) tai vähintään 1 vuoden (3 648 potilasta) STELARA-altistus. 2 194 psoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavaa potilasta altistui valmisteelle vähintään 4 vuoden ajan, kun taas 1 148 psoriaasia tai Crohnin tautia sairastavaa potilasta altistui valmisteelle vähintään viiden vuoden ajan.

Taulukossa 3 esitetään luettelo aikuisilla tehdyissä kliinisissä psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa esiintyneistä sekä markkinoille tulon jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittavaikutus
Infektiot	Yleiset: ylähengitystieinfektiot, nenän ja nielun tulehdus, sinuiitti Melko harvinaiset: selluliitti, hammasinfektiot, vyöruusu (<i>herpes zoster</i>), alahengitystieinfektiot, virusperäinen ylähengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset: yliherkkyysoireet (mukaan lukien ihottuma, urtikaria) Harvinaiset: vakavat yliherkkyysoireet (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema)
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset: masennus
Hermosto	Yleiset: huimaus, päänsärky Melko harvinaiset: kasvohalvaus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset: suunielun kipu Melko harvinaiset: nenän tukkoisuus Harvinaiset: allerginen alveoliitti, eosinofiilinen pneumonia Hyvin harvinaiset: organisoituva pneumonia*
Ruoansulatuselimistö	Yleiset: ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset: kutina Melko harvinaiset: märkärakkulainen psoriaasi, ihon kesiminen, akne Harvinaiset: eksfoliatiivinen dermatiitti, yliherkkyyssverisuonitulehdus Hyvin harvinaiset: rakkulainen pemfigoidi, kutaaninen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset: selkäkipu, lihassärky, nivelkipu Hyvin harvinaiset: lupuksen kaltainen oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset: väsymys, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kipu Melko harvinaiset: pistoskohdan reaktiot (kuten verenvuoto, verenpurkauma, kovettuma, turvotus ja kutina), voimattomuus

* Ks. kohta 4.4 Systeemiset ja hengitysteiden yliherkkyyssreaktiot

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden tai vakavien infektioiden yleisyys oli samankaltainen ustekinumabihoitoa saaneilla ja lumelääkehoitoa saaneilla potilailla. Näiden kliinisten tutkimusten lumelääkekontrolloidun jakson aikana infektioiden yleisyys oli ustekinumabihoitoa saaneilla 1,36 ja lumelääkehoitoa saaneilla 1,34 potilasvuotta kohden. Vakavien infektioiden esiintyvyys oli 0,03 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (30 vakavaa infektiota seurantajakson 930 potilasvuoden aikana) ja 0,03 lumelääkehoitoa saaneilla potilailla (15 vakavaa infektiota seurantajakson 434 potilasvuoden aikana) (ks. kohta 4.4).

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikana 6 710 potilaan saama hoito vastaa 15 227 potilasvuoden ustekinumabialtistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,2 vuotta (1,7 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 2,3 vuotta haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa). Infektioiden yleisyys oli 0,85 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa ja vakavien infektioiden yleisyys oli 0,02 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (289 vakavaa infektiota seurantajakson 15 227 potilasvuoden aikana). Raportoituja vakavia infektiota olivat keuhkokuume, peräaukon paise, selluliitti, divertikuliitti, gastroenteriitti ja virusinfektiot.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille, joilla oli latentti tuberkuloosi ja jotka saivat samanaikaisesti isoniatsidihoitoa, ei kehittynyt tuberkuloosia.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten lumelääkekontrolloitujen jaksojen aikana pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, oli ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurantajakson aikana 0,11 sataa potilasvuotta kohden (yksi potilas seurantajakson 929 potilasvuoden aikana) verrattuna 0,23:een lumelääkehoitoa saaneilla (yksi potilas seurantajakson 434 potilasvuoden aikana). Ei-melanooma ihosyöpävän esiintyvyys oli 0,43 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa

saaneiden potilaiden seurannassa (neljä potilasta seurantajakson 929 potilasvuoden aikana) verrattuna 0,46:een lumelääkehoitoa saaneilla (kaksi potilasta seurantajakson 433 potilasvuoden aikana).

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikana 6 710 potilaan saama hoito vastaa 15 205 potilasvuoden ustekinumabialtistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,2 vuotta (1,7 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 2,3 vuotta haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa). Pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, raportoitiin 76 potilaalla, kun seuranta-aika oli 15 205 potilasvuotta (ilmaantuvuus 0,50 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa). Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuus ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla oli verrattavissa väestössä keskimäärin odotettavissa olevaan ilmaantuvuuteen (vakioitu ilmaantuvuuden suhdeluku = 0,94 [95 %:n luottamusväli: 0,73; 1,18], korjattu iän, sukupuolen ja rodun mukaan). Yleisimmin ilmaantuneita pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, olivat eturauhassyöpä, melanooma, kolorektaalisyöpä ja rintasyöpä. Ei-melanooma ihosyövän esiintyvyys oli ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurantajakson aikana 0,46 sataa potilasvuotta kohden (69 potilasta seurantajakson 15 165 potilasvuoden aikana). Tyvi- ja okasolusyövän esiintyvyyden suhde (3:1) on verrannollinen koko väestössä odotettavissa olevaan suhteeseen (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyyso- ja infuusioreaktiot

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa induktiotutkimuksissa laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen ei raportoitu anafylaksiaa eikä muita vakavia infuusioreaktioita. Näissä tutkimuksissa raportoitiin haittatapahtumia infuusion aikana tai tunnin kuluessa infuusion jälkeen 2,2 %:lla 785 lumelääkehoitoa saaneesta potilaasta ja 1,9 %:lla 790 potilaasta, jotka saivat ustekinumabia suositeltuna annoksena. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vähintään 6-vuotiaiden pediatrien potilaiden läiskäpsoriaasi

Ustekinumabin turvallisuutta on tutkittu kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla pediatriisilla potilailla. Ensimmäisessä tutkimuksessa 110 potilasta (ikä 12–17 vuotta) sai hoitoa enimmillään 60 viikon ajan, ja toisessa tutkimuksessa 44 potilasta (ikä 6–11 vuotta) sai hoitoa enimmillään 56 viikon ajan. Näistä kahdesta tutkimuksesta saatiin turvallisuutta koskevia tietoja enimmillään 1 vuoden ajalta, ja raportoidut haittavaikutukset olivat yleisesti samankaltaisia kuin aiemmissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä tutkimuksissa.

Vähintään 40 kg:n painoisten pediatrien potilaiden Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta on tutkittu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivista Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla yhdessä vaiheen 1 tutkimuksessa viikkoon 240 saakka ja yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa viikkoon 52 saakka. Tämän kohortin (n = 71) turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka havaittiin aiemmissa tutkimuksissa Crohnin tautia sairastavilla aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu kerta-annoksina enintään 6 mg/kg laskimoon eikä annosta rajoittavaa toksisuutta havaittu. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan potilaan tilan seurantaan hättävien vaikutusten oireiden ja merkkien havaitsemiseksi, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, interleukiinin estäjät. ATC-koodi: L04AC05.

Vaikutusmekanismi

Ustekinumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti ihmisen sytokiini-interleukiini-12:n (IL-12:n) ja interleukiini-23:n (IL-23:n) yhteiseen p40-proteiinin alayksikköön. Ustekinumabi estää ihmisen IL-12:n ja IL-23:n biologista aktiivisuutta estämällä p40:ää sitoutumasta IL-12R β 1-reseptoriproteiiniin, jota esiintyy immuunisolujen pinnalla. Ustekinumabi ei voi sitoutua IL-12:een tai IL-23:een, joka on jo sitoutunut solun pinnalla olevaan IL-12R β 1-reseptoriin. Siksi ustekinumabi ei todennäköisesti lisää IL12- ja/tai IL23-reseptoria ilmentävien solujen komplementti- tai vasta-ainevälitteistä sytotoksisuutta. IL-12 ja IL-23 ovat heterodimeerisiä sytokiineja, joita aktivoitavat antigeeniä sisältävät solut, kuten makrofagit ja dendriittisolut, erittävät, ja molemmat sytokiinit osallistuvat immuunijärjestelmän toimintaan. IL-12 stimuloi luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja) ja edistää CD4⁺ T-solujen differentiaatiota auttaja-T-solu tyyppi 1 (Th1) -fenotyyppiä, ja IL-23 induoii auttaja-T-solu tyyppi 17 (Th17) -välitteistä aktivaatiota. IL 12:n ja IL 23:n poikkeava säätely liittyy kuitenkin immuunivälitteisiin sairauksiin, kuten psoriaasiin, nivelpsoriaasiin, Crohnin tautiin ja haavaisen paksusuolitulehdukseen.

Sitoutumalla IL-12:n ja IL-23:n yhteiseen p40-alayksikköön ustekinumabi voi saada aikaan kliiniset vaikutukset psoriaasissa, nivelpsoriaasissa, Crohnin taudissa ja haavaisessa paksusuolitulehduksessa katkaisemalla Th1- ja Th17-sytokiinireittien aktiivisuuden, joilla on keskeinen merkitys näiden sairauksien patologiassa.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla ustekinumabihoito vähensi induktiovaiheessa tulehdusmerkkiaineita, kuten C-reaktiivista proteiinia (CRP) ja ulosteen kalprotektiinia. Tällainen vaikutus säilyi koko ylläpitovaiheen ajan. CRP:tä arvioitiin jatkotutkimuksen aikana, ja ylläpitovaiheessa havaitut vähenemät säilyivät yleensä viikkoon 252 saakka.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ustekinumabihoito vähensi induktiovaiheessa tulehdusmerkkiaineita, kuten CRP:tä ja ulosteen kalprotektiinia. Tällainen vaikutus säilyi koko ylläpitovaiheen ajan ja jatkotutkimuksen viikkoon 200 saakka.

Immunisaatio

Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa STELARA-hoitoa vähintään 3,5 vuoden ajan saaneilla aikuispotilailla esiintyi samankaltaisia vasta-ainevasteita sekä pneumokokkipolysakkaridi- että tetanusrokotteille kuin psoriaasipotilaiden verrokkiryhmällä, joka ei saanut systeemistä hoitoa. Niiden aikuispotilaiden osuudet olivat samankaltaiset, joille kehittyi pneumokokilta ja tetanukselta suojaava vasta-ainepitoisuus, ja vasta-ainetitterit olivat samankaltaiset sekä STELARA-hoitoa saaneilla että verrokkipotilailla.

Kliininen teho

Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai vaikeasteisesti aktiivista Crohnin tautia (Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaavat CDAI-pisteet

[Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 , mutta ≤ 450). Kliiniseen kehitysohjelmaan kuului kaksi 8 viikon mittaista induktiotutkimusta (UNITI-1 ja UNITI-2), joissa valmiste annettiin laskimoon. Tätä seurasi 44 viikon mittainen satunnaistettu ylläpito-hoidon lopettamista selvittänyt tutkimus (IM-UNITI), jossa valmiste annettiin ihon alle. Tutkimuksissa annettiin näin ollen hoitoa 52 viikon ajan.

Induktiotutkimuksissa oli mukana 1 409 potilasta (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Kummankin induktiotutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen vasteen (joksi määriteltiin CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 100 pistettä) saaneiden tutkittavien osuus viikolla 6. Hoidon tehoa koskevia tietoja kerättiin ja analysoitiin kummassakin tutkimuksessa viikkoon 8 saakka. Samanaikaisiksi hoidoiksi sallittiin suun kautta otettavat kortikosteroidit, immuniteettia muuntavat lääkevalmisteet, aminosalisylaattit ja antibiootit, ja 75 % potilaista jatkoi vähintään yhden tällaisen lääkkeen käyttöä. Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa saamaan viikolla 0 laskimoon kerta-annos jotakin seuraavista: suhteutettu suositusannos noin 6 mg/kg (ks. kohta 4.2, taulukko 1), 130 mg:n vakioannos ustekinumabia tai lumelääkettä.

Tutkimuksessa UNITI-1 mukana olleiden potilaiden aiempi hoito TNF- α :n estäjillä oli epäonnistunut tai potilaat eivät olleet sietäneet hoitoa. Potilaista noin 48 %:lla yksi aiempi TNF- α :n estäjähoito oli epäonnistunut, ja 52 %:lla kaksi tai kolme aiempaa TNF- α :n estäjähoitoa oli epäonnistunut. Tässä tutkimuksessa alkuvaiheen vaste oli riittämätön (ei primaaria vastetta) 29,1 %:lla potilaista, vasteen saamisen jälkeen vaste oli hävinnyt, (ei sekundaarista vastetta) 69,4 %:lla potilaista ja TNF- α :n estäjähoitoa ei ollut sietänyt 36,4 % potilaista.

Tutkimuksen UNITI-2 potilailla vähintään yksi tavanomainen hoito, mukaan lukien kortikosteroidit tai immuniteettia muuntavat lääkevalmisteet, oli epäonnistunut. Potilaat joko eivät olleet aiemmin saaneet TNF- α :n estäjiä (68,6 %) tai olivat saaneet niitä aiemmin eikä hoito ollut epäonnistunut (31,4 %).

Sekä tutkimuksessa UNITI-1 että UNITI-2 merkittävästi suurempi osa ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli saanut kliinisen vasteen ja saavuttanut remission verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (taulukko 4). Kliininen vaste ja remissio olivat jo viikolla 3 merkittäviä ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä, ja ne paranivat edelleen viikkoon 8 saakka. Näissä induktiotutkimuksissa teho oli parempi ja säilyi paremmin suhteutettua annosta saaneen ryhmän potilailla verrattuna 130 mg:n annoksia saaneeseen ryhmään. Tämän vuoksi laskimoon annettavaksi induktioannokseksi suositellaan suhteutettua annostusta.

Taulukko 4. Kliinisen vasteen ja remission induktio tutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Lumelääke N = 247	Suosittelut ustekinuma bi-annos N = 249	Lumelääke N = 209	Suosittelut ustekinuma bi-annos N = 209
Kliininen remissio, viikko 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Kliininen vaste (100 pistettä), viikko 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Kliininen vaste (100 pistettä), viikko 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 pisteen vaste, viikko 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 pisteen vaste, viikko 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Kliiniseksi remissioksi määritellään CDAI-pisteet < 150 ; Kliiniseksi vasteeksi määritellään CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä tai kliininen remissio

70 pisteen vasteeksi määritellään CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 70 pistettä

* TNF- α :n estäjähoito epäonnistuminen

** Tavanomaisen hoidon epäonnistuminen

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Ylläpitohoitoa selvittäneessä tutkimuksessa (IM-UNITI) oli mukana 388 potilasta, jotka saivat 100 pisteen kliinisen vasteen tutkimusten UNITI-1 ja UNITI-2 ustekinumabi-induktiohoidon viikolla 8. Potilaat satunnaistettiin saamaan ylläpitohoitona ihon alle joko 90 mg ustekinumabia 8 viikon välein, 90 mg ustekinumabia 12 viikon välein tai lumelääkettä 44 viikon ajan (suositeltu

ylläpitoannostus, ks. STELARA-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja STELARA-injektionesteen, liuoksen, esitötetty ruisku tai esitötetty kynä valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Kliininen remissio ja vaste olivat säilyneet viikolla 44 huomattavasti suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. Kliinisen vasteen ja remission säilyminen tutkimuksessa IM-UNITI (viikko 44; 52 viikkoa induktioannoksen aloittamisen jälkeen)

	Lumelääke*	90 mg ustekinumabia 8 viikon välein	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Kliininen remissio	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Kliininen vaste	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kliininen vaste ilman kortikosteroidien käyttöä	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Kliininen vaste, jos:			
potilas oli remissiossa ylläpitohoidon alkaessa	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
potilas tullut mukaan tutkimuksesta CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
potilas ei ollut aiemmin saanut TNF- α :n estäjiä	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
potilas tullut mukaan tutkimuksesta CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Kliiniseksi remissioksi määriteltiin CDAI-pisteet < 150; Kliiniseksi vasteeksi määriteltiin CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä tai kliininen remissio

* Lumelääkeryhmän potilaat olivat saaneet vasteen ustekinumabihoitoon ja heidät oli satunnaistettu lumelääkehoitoon ylläpitohoidon alkaessa.

[†] Potilaat, joilla oli 100 pisteen kliininen vaste ustekinumabihoitoon ylläpitohoidon alkaessa

[‡] Potilaat, joiden tavanomainen hoito oli epäonnistunut, mutta hoito TNF- α :n estäjillä ei ollut epäonnistunut

[§] Potilaat, jotka eivät reagoineet TNF- α :n estäjähoitoon/sietäneet TNF- α :n estäjähoitoa

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nimellisesti merkitsevä (p < 0,05)

Tutkimuksen IM-UNITI 129 potilaasta 29 potilaan vaste ustekinumabille ei säilynyt, kun he saivat hoitoa 12 viikon välein, joten heidän ustekinumabiannostuksensa voitiin muuttaa annettavaksi 8 viikon välein. Vasteen häviämiseksi määriteltiin CDAI-pisteet \geq 220 pistettä ja CDAI-pisteiden suureneminen \geq 100 pistettä lähtötilanteesta. Näistä potilaista 41,4 % saavutti kliinisen remission 16 viikkoa annosmuutoksen jälkeen.

Potilaat, jotka eivät induktiotutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI-2 olleet saaneet kliinistä vastetta ustekinumabi-induktiohoitoon viikolla 8 (476 potilasta), siirtyivät ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen (IM-UNITI) satunnaistamattomaan osioon ja saivat silloin 90 mg:n ustekinumabi-injektion ihon alle. Kahdeksan viikkoa myöhemmin 50,5 % potilaista sai kliinisen vasteen ja jatkoi ylläpitohoitoa 8 viikon välein. Näistä ylläpitohoitoa jatkaneista potilaista valtaosalla (68,1 %) vaste säilyi ja valtaosa saavutti remission (50,2 %) viikolla 44, joten potilaiden osuudet olivat samankaltaiset kuin ustekinumabi-induktiohoitoon sen alussa vasteen saaneilla.

Niistä 131 potilaasta, jotka saivat vasteen ustekinumabi-induktiohoitoon ja satunnaistettiin ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen alussa lumelääkeryhmään, 51 potilasta menetti sen jälkeen vasteen ja sai 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein. Valtaosalla potilaista, jotka menettivät vasteen ja aloittivat ustekinumabihoiton uudelleen, tämä tapahtui 24 viikon induktioinfuusion jälkeen.

aikana. Näistä 51 potilaasta 70,6 % saavutti kliinisen vasteen ja 39,2 % saavutti kliinisen remission 16 viikkoa ensimmäisen ihon alle annetun ustekinumabiannoksen jälkeen.

Tutkimuksen IM-UNITI potilaat, jotka jatkoivat tutkimuksessa viikkoon 44 saakka, saivat jatkaa hoitoa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen mukaan tulleilla ja ustekinumabihoitoa saaneilla 567 potilaalla kliininen remissio ja vaste säilyivät yleensä viikkoon 252 saakka sekä niillä, joiden hoito TNF:n estäjillä epäonnistui, että niillä, joilla tavanomaiset hoidot epäonnistuivat.

Tässä jatkotutkimuksessa, jossa Crohnin tautia sairastavat potilaat saivat hoitoa 5 vuoteen saakka, ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Endoskopia

252 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa osatutkimukseen soveltuva endoskopiolla todettava taudin aktiivisuus, limakalvoa tutkittiin endoskopiassa. Ensisijainen päätetapahtuma oli SES-CD-pisteiden (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) muutos lähtötilanteesta, haavaumien esiintymistä/kokoa kuvaavat yhteispisteet viidellä ileumin ja koolonin alueella, haavaumien peittämän limakalvon pinta-alan osuus, limakalvon pinta-alan osuus, jossa muita muutoksia, sekä ahtaumien/striktuuroiden esiintyminen/tyyppi. SES-CD-pisteiden muutos laskimoon annetun induktiokerta-annoksen jälkeen oli viikolla 8 suurempi ustekinumabiryhmässä (n = 155, keskimuutos = -2,8) kuin lumelääkeryhmässä (n = 97, keskimuutos = -0,7, p = 0,012).

Fisteleissä todettava vaste

Niiden potilaiden osajoukossa, joilla oli lähtötilanteessa vuotavia fisteleitä (8,8 %; n = 26), 12 potilasta 15 ustekinumabihoitoa saaneesta potilaasta (80 %) saavutti fistelivasteen 44 viikon aikana (fistelivasteeksi määriteltiin vuotavien fisteleiden lukumäärän väheneminen ≥ 50 % induktiotutkimuksen lähtötilanteesta) verrattuna 5 potilaaseen 11 lumelääkettä saaneesta (45,5 %).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevalla kyselyllä (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) ja SF-36-kyselyllä. Tutkimusten UNITI-1 ja UNITI-2 viikolla 8 todettiin, että ustekinumabia saavien potilaiden IBDQ-kokonaispisteet ja SF-36-kyselyn mielenterveyttä koskevan osion yhteispisteet (Mental Component Summary Score) sekä tutkimuksen UNITI-2 SF-36-kyselyn fyysisen osion yhteispisteet (Physical Component Summary Score) olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ja parantuneet kliinisesti merkittävästi lumevalmisteeseen verrattuna. Pisteiden paraneminen säilyi IM-UNITI-tutkimuksessa viikkoon 44 saakka yleensä paremmin ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. Terveysteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 252 saakka.

Haavainen paksusuolitulehdus

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai vaikeaa-asteisesti aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta (Mayo-pistemäärä 6–12; endoskopiaosa-alueen pistemäärä ≥ 2). Kliiniseen kehitysohjelmaan kuului yksi induktiotutkimus (eli UNIFI-I), jossa valmiste annettiin laskimoon. Hoitoa annettiin enintään 16 viikkoa, ja sitä seurasi 44 viikon pituinen satunnaistettu ylläpito-hoidon lopettamista selvittänyt tutkimus (eli UNIFI-M), jossa valmiste annettiin ihon alle. Tutkimuksissa annettiin näin ollen hoitoa vähintään 52 viikon ajan.

Tutkimusten UNIFI-I ja UNIFI-M esitetyt tehon tulokset perustuivat endoskopioiden keskitettyyn tarkasteluun.

UNIFI-I-tutkimuksessa oli mukana 961 potilasta. Induktiotutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, jotka olivat kliinisessä remissiossa viikolla 8. Potilaat satunnaistettiin saamaan viikolla 0 laskimoon kerta-annoksena joko suhteutetun suositusannoksen noin 6 mg/kg (ks. kohta 4.2, taulukko 1), 130 mg:n vakioannoksen ustekinumabia tai lumelääkettä.

Suun kautta otettavien kortikosteroidien, immunitettia muuntavien lääkevalmisteiden ja aminosalisylaattien samanaikainen käyttö oli sallittua, ja 90 % potilaista jatkoi vähintään yhden tällaisen lääkkeen käyttöä. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden aiempi tavanomainen hoito (kortikosteroidit tai immunitettia muuntavat lääkevalmisteet) tai hoito vähintään yhdellä biologisella lääkevalmisteella (jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi) piti olla epäonnistunut. 49 %:lla potilaista oli epäonnistunut tavanomainen hoito, mutta ei biologinen lääkehoito (näistä 94 % ei ollut aiemmin saanut biologisia lääkevalmisteita). 51 %:lla potilaista oli epäonnistunut jokin biologinen lääkehoito tai potilas ei ollut sietänyt sitä. Noin 50 %:lla potilaista oli epäonnistunut vähintään yksi aiempi TNF- α :n estäjähoito (näistä 48 % ei ollut saanut primaarivastetta), ja 17 %:lla oli epäonnistunut vähintään yksi TNF- α :n estäjähoito ja vedolitsumabihoito.

UNIFI-I-tutkimuksessa merkittävästi suurempi osa ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 8 verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (taulukko 6). Aikaisimmalla sovitulla tutkimuskäynnillä jo viikolla 2 ja jokaisella tutkimuskäynnillä sen jälkeen verenvuotoa peräsuolesta ei ollut tai ulostustiheys oli normalisoitunut suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneista potilaista verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin. Osittaisissa Mayo-pisteissä ja oireenmukaisessa remissiossa havaittiin jo viikolla 2 merkittäviä eroja ustekinumabin ja lumelääkkeen välillä.

Suhteutettua annosta (6 mg/kg) saaneessa ryhmässä teho oli valikoitujen päätetapahtumien osalta parempi verrattuna 130 mg:n annoksia saaneeseen ryhmään, joten suhteutettua annostusta suositellaan laskimoon annettavaksi induktioannokseksi.

Taulukko 6. Yhteenveto keskeisistä tehon päätetapahtumista UNIFI-I-tutkimuksissa (viikko 8)

	Lumelääke N = 319	Suosittelun ustekinumabian nos[‡] N = 322
Kliininen remissio*	5 %	16 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [‡]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Kliininen vaste[§]	31 %	62 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [‡]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Limakalvon paraneminen[†]	14 %	27 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Oireenmukainen remissio[‡]	23 %	45 % ^b
Yhdistetty oireenmukainen remissio ja limakalvon paraneminen[†]	8 %	21 % ^b

- £ Taulukossa 1 mainitun painoon perustuvan annostuksen mukainen ustekinumabiannos infuusiona.
- * Kliiniseksi remissioksi on määritelty Mayo-pistemäärä ≤ 2 pistettä, kun minkään yksittäisen osa-alueen pistemäärä ei ole > 1 .
- § Kliiniseksi vasteeksi on määritelty Mayo-pistemäärän pieneneminen ≥ 30 % lähtötilanteesta ja ≥ 3 pistettä, kun joko peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärän vähenemä ≥ 1 lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.
- ¥ Jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi.
- † Limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1.
- ‡ Oireenmukaiseksi remissioksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1 ja peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0.
- ‡ Yhdistetyksi oireenmukaiseksi remissioksi ja limakalvon paranemiseksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen pistemäärä 0 tai 1, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 ja endoskopian osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.
- a $p < 0,001$
- b Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,001$)
- c Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,05$)

UNIFI-M-tutkimuksessa arvioitiin 523 potilasta, jotka saivat kliinisen vasteen UNIFI-I-tutkimuksessa laskimoon annettuun ustekinumabikerta-annokseen. Potilaat satunnaistettiin saamaan ihon alle ylläpitoannoksena joko 90 mg ustekinumabia 8 viikon välein, 90 mg ustekinumabia 12 viikon välein tai lumelääkettä 44 viikon ajan (ks. suositellut ylläpitoannokset STELARA-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja STELARA-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2).

Merkittävästi suurempi osa kummankin ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 44 verrattuna lumelääkehoitoa saaneeseen ryhmään (ks. taulukko 7).

Taulukko 7. Yhteenveto keskeisistä tehon mittareista UNIFI-M-tutkimuksessa (viikko 44; 52 viikkoa induktioannoksen käytön aloittamisen jälkeen)

	Lumelääke* N = 175	90 mg ustekinumabi a 8 viikon välein N = 176	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein N = 172
Kliininen remissio**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Kliinisen vasteen säilyminen viikkoon 44 saakka [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Limakalvon paraneminen [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Kliinisen remission säilyminen viikkoon 44 saakka [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Pysyvä remissio [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Oireenmukainen remissio [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d

Yhdistetty oireenmukainen remissio ja limakalvon paraneminen [†]	28 %	48 % ^c	41 % ^d
---	------	-------------------	-------------------

* Laskimoon annettuun ustekinumabiin saadun vasteen jälkeen.

** Kliiniseksi remissioksi on määritelty Mayo-pistemäärä ≤ 2 pistettä, kun minkään yksittäisen osa-alueen pistemäärä ei ole > 1 .

§ Kliiniseksi vasteeksi on määritelty Mayo-pistemäärän väheneminen ≥ 30 % lähtötilanteesta ja ≥ 3 pistettä sekä joko peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärän vähenemä ≥ 1 lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

¥ Jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi.

† Limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1.

£ Kliinisen remission säilymiseksi viikkoon 44 saakka määritellään kliinisessä remissiossa olevien potilaiden kliinisen remission säilyminen lähtötilanteesta viikkoon 44.

€ Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroidihoitoa määriteltiin viikolla 44 kliinisessä remissiossa olleet potilaat, jotka eivät käyttäneet kortikosteroideja.

l Pysyväksi remissioksi määriteltiin osittainen Mayo-remissio ≥ 80 %:ssa kaikista viikkoa 44 edeltävistä käynneistä ja osittainen Mayo-remissio viimeisellä käynnillä (viikko 44).

‡ Oireenmukaiseksi remissioksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1 ja peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0.

‡ Yhdistetyksi oireenmukaiseksi remissioksi ja limakalvon paranemiseksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen pistemäärä 0 tai 1, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 ja endoskopian osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,001$)

d Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,05$)

e Ei tilastollisesti merkitsevä

Ustekinumabin hyödyllinen vaikutus kliiniseen vasteeseen, limakalvon paranemiseen ja kliiniseen remissioon havaittiin induktio- ja ylläpito-hoidossa sekä potilailla, joilla tavanomainen hoito oli epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ollut epäonnistunut, että potilailla, joilla vähintään yksi aiempi hoito TNF- α :n estäjillä oli epäonnistunut, mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta hoitoon TNF- α :n estäjillä. Induktiohoidossa havaittiin hyödyllinen vaikutus myös potilailla, joilla vähintään yksi aiempi hoito TNF- α :n estäjillä ja vedolitsumabihoito oli epäonnistunut. Potilaiden lukumäärä tässä osajoukossa oli kuitenkin liian pieni, jotta hoidon hyödyistä ylläpito-hoidon aikana voitaisiin tässä potilasryhmässä tehdä varmoja päätelmiä.

Viikolla 16 vasteen ustekinumabi-induktiohoitoon saaneet

Ustekinumabihoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut vastetta UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8, saivat 90 mg ustekinumabia ihon alle viikolla 8 (36 % potilaista). Näistä potilaista 9 % niistä, jotka satunnaistettiin alkuvaiheessa saamaan suositeltua induktioannosta, saavutti kliinisen remission ja 58 % sai kliinisen vasteen viikolla 16.

Potilaat, joilla ei ollut kliinistä vastetta ustekinumabi-induktiohoitoon UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8, mutta oli vaste viikolla 16 (157 potilasta), siirtyivät UNIFI-M-tutkimuksen satunnaistamattomaan osioon ja jatkoivat hoitoa ylläpitoannostuksella 8 viikon välein. Valtaosalla näistä potilaista (62 %) vaste säilyi, ja 30 % saavutti remission viikolla 44.

Jatkotutkimus

UNIFI-tutkimuksessa viikkoon 44 saakka mukana olleet potilaat soveltuivat jatkamaan hoitoa jatkotutkimuksessa. Niillä 400 potilaalla, jotka tulivat jatkotutkimukseen mukaan ja saivat siinä ustekinumabihoitoa 12 viikon tai 8 viikon välein, oireet pysyivät remissiossa yleensä viikkoon 200 saakka, jos tavanomainen hoito (mutta ei biologinen hoito) oli epäonnistunut ja jos biologinen hoito oli epäonnistunut, mukaan lukien jos sekä TNF:n estäjähoito että vedolitsumabihoito olivat epäonnistuneet. Niistä potilaista, jotka saivat ustekinumabihoitoa 4 vuoden ajan ja jotka arvioitiin ylläpito-hoidon 200 viikon aikapisteessä käyttämällä täyttä Mayo-pisteytystä, 74,2 %:lla (69 tutkittavalla 93:sta) limakalvojen paraneminen oli säilynyt ja 68,3 %:lla (41 tutkittavalla 60:sta) kliininen remissio oli säilynyt.

Turvallisuusanalyysissä oli mukana 457 potilasta (1 289,9 henkilövuotta), joita seurattiin viikkoon 220 saakka. Siinä todettiin, että viikoilla 44–220 turvallisuusprofiili oli verrattavissa viikkoon 44 saakka havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tässä jatkotutkimuksessa, jossa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavat potilaat saivat hoitoa enimmillään 4 vuoden ajan, ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Endoskooppinen normalisoituminen

Endoskooppiseksi normalisoitumiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0, ja se havaittiin UNIFI-I-tutkimuksessa jo viikolla 8. UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44 endoskooppisen normalisoitumisen oli saavuttanut 24 % ustekinumabia 12 viikon välein saaneista ja 29 % ustekinumabia 8 viikon välein saaneista potilaista verrattuna 18 %:iin lumelääkeryhmän potilaista.

Limakalvon histologinen ja histologis-endoskooppinen paraneminen

Histologista paranemista (määriteltiin neutrofiilien infiltraatioksi < 5 %:iin kryptista, ei kryptien tuhoa eikä eroosiota, haavaumia eikä granulaatiokudosta) arvioitiin UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 ja UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44. Viikolla 8 laskimoon induktiohoitona annetun kerta-annoksen jälkeen merkittävästi suurempi osa suositeltua annosta saaneen ryhmän potilaista saavutti histologisen paranemisen (36 %) verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (22 %). Viikolla 44 tämän vaikutuksen havaittiin säilyneen merkittävästi useammalla histologisesti parantuneella potilaalla ustekinumabia 12 viikon välein (54 %) ja 8 viikon välein (59 %) saaneissa ryhmissä lumelääkeryhmään (33 %) verrattuna.

Limakalvon histologis-endoskooppisen paranemisen yhdistetyksi päätetapahtumaksi määriteltiin tutkittavat, joilla limakalvo oli parantunut ja jotka olivat myös parantuneet histologisesti UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 ja UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44 arvioituna. Ustekinumabia suositusannoksina saaneilla potilailla todettiin viikolla 8 merkittävää edistymistä limakalvon histologis-endoskooppisen paranemisen päätetapahtumassa lumehoitoryhmään (9 %, ustekinumabiryhmässä 18 %) verrattuna. Tämän vaikutuksen havaittiin säilyneen viikolla 44 merkittävästi useammalla potilaalla, joiden limakalvo oli histologis-endoskooppisesti parantunut, ustekinumabia 12 viikon välein (39 %) ja 8 viikon välein (46 %) saaneissa ryhmissä lumelääkeryhmään (24 %) verrattuna.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevalla IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) -kyselyllä sekä SF-36-kyselyllä ja EuroQoL-5D (EQ-5D) -mittarilla.

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 merkittävästi suurempaa ja kliinisesti merkitsevää paranemista IBDQ-kokonaispistemäärässä, EQ-5D-mittarilla ja EQ-5D-mittarin VAS-asteikolla sekä SF-36-kyselyn mielialaosion yhteenvetopistemäärässä (Mental Component Summary Score) ja SF-36-kyselyn fyysisen osion yhteenvetopistemäärässä (Physical Component Summary Score) lumelääkehoitoon verrattuna. Tällainen paraneminen säilyi UNIFI-M-tutkimuksessa ustekinumabia saaneilla potilailla viikkoon 44 saakka. IBDQ-kokonaispistemäärällä ja SF-36-kyselyllä mitattu terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 200 saakka.

Työkyvyn kokonaisheikkenemisen huomattavampana vähenemisenä arvioitu työn tuottavuus parani ja WPAI-GH-kyselyllä arvioitu aktiivisuuden väheneminen korjautui ustekinumabia saaneilla potilailla merkittävästi enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla.

Sairaalahoito ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvät leikkaukset

Niiden tutkittavien osuus, joilla oli haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä sairaalahoitojaksoja, oli UNIFI-I-tutkimuksen viikkoon 8 saakka huomattavasti pienempi ustekinumabia suositusannoksina saaneen ryhmän tutkittavilla (1,6 %, 5/322) kuin lumelääkeryhmän tutkittavilla (4,4 %, 14/319). Yhdellekään tutkittavalle ei tehty haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä leikkauksia

ustekinumabia induktiohoitoon suositusannoksina saaneessa ryhmässä verrattuna 0,6 %:iin (2/319) tutkittavista lumelääkeryhmässä.

Yhdistettyjen ustekinumabiryhmien tutkittavilla oli UNIFI-M-tutkimuksen viikkoon 44 saakka huomattavasti vähemmän haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä sairaalahoitajaksoja (2,0 %, 7/348) verrattuna lumelääkeryhmän tutkittaviin (5,7 %, 10/175). Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä leikkauksia tehtiin viikkoon 44 saakka lukumääräisesti harvemmillä ustekinumabiryhmän tutkittaville (0,6 %, 2/348) lumelääkeryhmän tutkittaviin verrattuna (1,7 %, 3/175).

Immunogeenisuus

Ustekinumabihoiton aikana saattaa kehittyä vasta-aineita ustekinumabille. Tällaiset vasta-aineet ovat useimmiten neutraloivia. Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ustekinumabivasta-aineiden muodostumisen myötä on havaittu ustekinumabin puhdistuman suurenemista. Tehon heikkenemistä ei ole havaittu. Ustekinumabivasta-aineiden esiintymisen ja injektiokohdan reaktioiden esiintyvyyden välillä ei ole havaittu selvää korrelaatiota.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ustekinumabin käytöstä Crohnin taudin tai haavaisten paksusuolitulehduksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Lapsuusiän Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa 48 pediatrisella potilaalla, joiden paino oli vähintään 40 kg, selvitettiin vaiheen 3 monikeskustutkimuksen (UNITI-Jr) välianalyysissa. Tutkimuksessa oli mukana pediatrisia potilaita, joilla oli kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivinen Crohnin tauti (määriteltiin lapsuusiän Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaaviksi PCDAI-pisteiksi [Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30), 52 hoitoviikon ajan (8 viikkoa induktiohoitoa ja 44 viikkoa ylläpitohoitoa). Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla joko ei ollut riittävää vastetta Crohnin tautiin aiemmin annettuun biologiseen hoitoon tai muuhun tavanomaiseen hoitoon tai he eivät olleet sietäneet niitä. Tutkimukseen kuului avoin induktiohoito noin 6 mg/kg kerta-annoksella ustekinumabia laskimoon (ks. kohta 4.2), minkä jälkeen annettiin satunnaistettuna, kaksoissokkoutettuna ihon alle annettavana ylläpitohoitona 90 mg ustekinumabia joko 8 viikon välein tai 12 viikon välein.

Tehoa koskevat tulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio induktiohoidon viikolla 8 (määriteltiin PCDAI-pisteiksi ≤ 10). Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin kliininen remissio, oli 52,1 % (25/48), joka on verrannollinen sen osuuden kanssa, joka havaittiin aikuisilla tehdyissä vaiheen 3 ustekinumabitutkimuksissa.

Kliininen vaste havaittiin jo niin varhain kuin viikolla 3. Niiden potilaiden osuus, joilla oli kliininen vaste viikolla 8 (määriteltiin PCDAI-pisteiden pienenemiseksi > 12,5 pistettä lähtötilanteesta ja PCDAI-kokonaispisteiksi enintään 30), oli 93,8 % (45/48).

Taulukossa 8 esitetään toissijaisten päätetapahtumien analyysit ylläpitohoitoviikkoon 44 saakka.

Taulukko 8. Yhteenvedo toissijaisista päätetapahtumista ylläpitohoitoviikkoon 44 saakka

	90 mg ustekinumabia 8 viikon välein N = 23	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein N = 25	Potilaiden kokonaislukumäärä N = 48
Kliininen remissio *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Kliininen remissio potilailla, joilla oli kliininen remissio induktiohoidon viikolla 8 *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Kliininen vaste †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)

Endoskooppinen vaste [£]	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)
-----------------------------------	---------------	---------------	----------------

* Kliiniseksi remissioksi on määritelty PCDAI-pisteet ≤ 10 pistettä.

§ Remissioksi ilman kortikosteroideja on määritelty PCDAI-pisteet ≤ 10 pistettä ja ei kortikosteroideja vähintään 90 päivään ennen viikkoa M-44.

† Kliiniseksi vasteeksi on määritelty PCDAI-pisteiden pieneneminen $\geq 12,5$ pistettä lähtötilanteesta ja PCDAI-kokonaispisteet enintään 30.

£ Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden pieneneminen ≥ 50 % tai SES-CD-pisteet ≤ 2 potilailla, joiden lähtötilanteen SES-CD-pisteet olivat ≥ 3 .

Antotiheyden muuttaminen

Potilaille, jotka siirtyivät ylläpitohoito-ohjelmaan ja joiden vaste PCDAI-pisteiden perusteella hävisi, soveltui annoksen muuttaminen. Potilaat joko siirtyivät 12 viikon välein annettavasta hoidosta 8 viikon välein annettavaan hoitoon tai jatkoivat 8 viikon välein annettavaa hoitoa (lumemuutos). Kahdella potilaalla annosten antoväliä lyhennettiin. Näistä potilaista 100 %:lla (2/2) todettiin kliininen remissio 8 viikkoa annosmuutoksen jälkeen.

Induktiohoito-ohjelman ja kummankin ylläpitohoito-ohjelman turvallisuusprofiili vähintään 40 kg:n painoisilla pediatriisilla potilailla oli verrannollinen aikuisilla Crohnin tautia sairastavilla potilailla varmistetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Seerumin ja ulosteiden tulehdusmerkkiaineet

Ylläpitohoitoviikolla 44 C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -11,17 mg/l (24,159) ja ulosteen kalprotektiinipitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -538,2 mg/kg (1271,33).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

IMPACT-III-kyselyn kokonaispisteet ja kaikki osa-alueet (suolisto-oireet, väsymykseen liittyvät systeemiset oireet ja hyvinvointi) osoittivat voiminnan kliinisesti merkittävää kohentumista 52 viikon jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Seerumissa olevan ustekinumabin huippupitoisuuden mediaani havaittiin 1 tunti infusiona laskimoon annetun suositellun induktioannoksen jälkeen, ja se oli Crohnin tautia sairastavilla potilailla 126,1 $\mu\text{g/ml}$ ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla 127,0 $\mu\text{g/ml}$.

Jakautuminen

Terminaalisen vaiheen (V_z) jakaantumistilavuuden mediaani oli psoriaasipotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 57–83 ml/kg.

Biotransformaatio

Ustekinumabin metaboliareittiä ei tunneta tarkkaan.

Eliminaatio

Systeemisen puhdistuman (CL) mediaani oli psoriaasipotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 1,99–2,34 ml/vrk/kg. Ustekinumabin puoliintumisajan ($t_{1/2}$) mediaani oli haavaista paksusuolitulehdusta, psoriaasia, nivelpsoriaasia tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla noin 3 viikkoa, ja se vaihteli eri psoriaasi- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa 15 vuorokaudesta 32 vuorokauteen.

Lineaarisuus

Systeeminen altistus (C_{\max} ja AUC) ustekinumabille suureni psoriaasipotilailla suunnilleen suhteessa annokseen laskimoon annettujen 0,09–4,5 mg/kg kerta-annosten jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Laskimoon annettavalla ustekinumabilla ei ole tehty erityisiä iäkkäitä ja alle 40 kg:n painoisia pediatriisia potilaita koskevia tutkimuksia.

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla eroihin ustekinumabin puhdistumassa vaikuttivat potilaan paino, seerumin albumiinipitoisuus, sukupuoli ja vasta-aineet ustekinumabille, mutta paino oli pääasiainen jakautumistilavuuteen vaikuttava korreloiva tekijä. Crohnin tautia sairastavilla potilailla puhdistumaan vaikuttivat lisäksi C-reaktiivinen proteiini, TNF- α -estäjähoidon epäonnistuminen ja rotu (aasialainen tai muu kuin aasialainen). Näiden korreloivien tekijöiden vaikutus kunkin farmakokineettisen parametrin tyypilliseen arvoon tai viitearvoon oli $\pm 20\%$, joten nämä korreloivat tekijät eivät edellytä annoksen muuttamista. Immunitettia muuntavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi ustekinumabialtistukseen.

CYP450-entsyymien säätely

IL-12:n tai IL-23:n vaikutusta CYP450-entsyymien säätelyyn tutkittiin *in vitro* -tutkimuksessa ihmisen maksasoluilla, ja siinä todettiin, että IL-12 ja/tai IL-23 eivät pitoisuuksina 10 ng/ml muuttaneet ihmisen CYP450-entsyymien aktiivisuutta (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4; ks. kohta 4.5).

Avoin vaiheen 1 yhteisvaikutustutkimus CNTO1275CRD1003 tehtiin aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla (n = 18) ja siinä arvioitiin ustekinumabin vaikutusta sytokromi P450 -entsyymien aktiivisuuteen induktioannoksen ja ylläpitoannoksen jälkeen. Crohnin tautia sairastavilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa seuraaville aineille, kun niitä käytettiin samanaikaisesti hyväksytyjen suositeltujen ustekinumabiannosten kanssa: kofeiini (CYP1A2:n substraatti), varfariini (CYP2C9:n substraatti), omepratsoli (CYP2C19:n substraatti), deksstrometorfaani (CYP2D6:n substraatti) tai midatsolaami (CYP3A:n substraatti) (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Seerumin ustekinumabipitoisuudet vähintään 40 kg:n painoisilla pediatrialla Crohnin tautia sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa suositeltuna painonmukaisena annoksena, olivat yleensä verrannolliset ustekinumabipitoisuuksien kanssa niillä Crohnin tautia sairastavilla aikuisilla, jotka saivat aikuisten painoon perustuvan annoksen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, kehitys- ja lisääntymistoksisuutta, farmakologista turvallisuutta koskevat arviot mukaan lukien, koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan (esim. elintoksisuuteen) ihmisille. Cynomolgus-apinoilla tehdyissä kehitys- ja lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen eikä syntymävikoja tai kehitystoksisuutta havaittu. Kun hiirille annettiin IL-12/23:n kaltaisia vasta-aineita, haitallisia vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu.

Eläinkokeissa käytetyt annokset olivat enintään noin 45 kertaa suurempia kuin psoriaasipotilaille annettavaksi tarkoitettu suurin vastaava annos ja ne saivat apinoiden seerumissa aikaan huippupitoisuuden, joka oli yli 100-kertainen ihmisillä havaittuun pitoisuuteen nähden.

Ustekinumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, koska ei ole käytettävissä asianmukaisia tutkimusmalleja vasta-aineelle, johon ei liity ristireaktioita jyrsijöiden IL-12/23 p40-proteiinin kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

EDTA-dinatriumsuoladihydraatti
L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. STELARA-valmisteen saa laimentaa vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen. STELARA-valmistetta ei saa antaa laskimoon saman letkun kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Ei saa jäätyä.

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 8 tuntia 15–25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitäisi käyttää heti, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

26 ml liuosta 30 ml:n tyyppin I lasia olevassa injektiopullossa, joka on suljettu päällystetyllä butyylilikumitulpalla. STELARA-pakkauksessa on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

STELARA-injektiopullon sisältämää liuosta ei saa ravistaa. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antamista, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia havaittavissa. Liuos on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos liuos on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita.

Laimentaminen

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava ja valmistettava STELARA-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, aseptista tekniikkaa noudattaen.

1. Laske STELARA-annos ja tarvittavien injektiopullojen lukumäärä potilaan painon perusteella (ks. kohta 4.2, taulukko 1). Yksi 26 ml:n STELARA-injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia. Käytä vain kokonaisia STELARA-injektiopulloja.
2. Vedä 250 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältävästä infuusiopussista määrä, joka vastaa lisättävää STELARA-tilavuutta, ja hävitä se (poista 26 ml natriumkloridia kutakin tarvittavaa STELARA-injektiopulloa kohden: 2 injektiopullon yhteydessä poista 52 ml, 3 injektiopullon yhteydessä poista 78 ml, 4 injektiopullon yhteydessä poista 104 ml).
3. Vedä kustakin tarvittavasta injektiopullosta 26 ml STELARA-valmistetta ja lisää se 250 ml:n infuusiopussiin. Infuusiopussissa olevan lopullisen tilavuuden pitää olla 250 ml. Sekoita varovasti.
4. Tarkista laimennettu liuos silmämääräisesti ennen infuusiota. Älä käytä liuosta, jos siinä on näkyvissä läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai vierashiukkasia.

5. Anna laimennettu liuos vähintään yhden tunnin kestoisena infuusiona. Laimennetun infuusioliuoksen annos on päätyttävä kahdeksan tunnin kuluessa sen laimentamisesta infuusiopussiin.
6. Käytä vain infuusiosettiä, jossa on letkunsisäinen, steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 mikrometriä).
7. Yksi injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/494/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03/2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.