

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STELARA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
STELARA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

STELARA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.

STELARA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.

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

STELARA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Injektioneste, liuos.

STELARA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Läiskäpsoriaasi

STELARA on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet vastetta muihin systeemisiin hoitoihin, mukaan lukien siklosporiini-, metotreksaatti- tai PUVA-hoito (psoraleeni-ultravioletti-A), tai joille nämä hoidot ovat vasta-aiheisia, tai jotka eivät ole sietäneet tällaisia hoitoja (ks. kohta 5.1).

Nivelpsoriaasi

STELARA on tarkoitettu yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aikaisempaan hoitoon ei-biologisilla sairauden kulkua muuttavilla reumalääkkeillä (ks. kohta 5.1).

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 tai joille tällaiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

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 tai joille tällaiset hoidot ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

STELARA on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkäreiden ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Läiskäpsoriaasi

STELARA-annostukseksi suositellaan aloitusannoksena 45 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 45 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Jos potilaalla ei todeta vastetta viimeistään 28 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

Potilaat, joiden paino on > 100 kg

Jos potilaan paino on yli 100 kg, aloitusannos on 90 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 90 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Myös 45 mg:n annoksen osoitettiin olevan tehokas näille potilaille, mutta 90 mg:n annoksen teho oli parempi (ks. kohta 5.1, taulukko 4).

Nivelpsoriaasi

STELARA-annostukseksi suositellaan aloitusannoksena 45 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 45 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Vaihtoehtoisesti potilaille, joiden paino on yli 100 kg, voidaan käyttää 90 mg:n annosta.

Jos potilaalla ei todeta vastetta viimeistään 28 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

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

STELARA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten psoriaasin hoidossa ja alle 18 vuoden ikäisten lasten nivelpsoriaasin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Esitäytettyä kynää ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla eikä sitä suositella pediatristen potilaiden käyttöön. Ks. esitäytettyjen ruiskujen valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2 annostus ja antotapa vähintään 6-vuotiaille pediatriisille psoriaasipotilaille.

Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus

Hoito-ohjelman ensimmäinen STELARA-annos annetaan laskimoon. Laskimoon annettavan hoidon annostus, ks. STELARA 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Ensimmäinen ihon alle annettava 90 mg:n STELARA-annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annetun annoksen jälkeen. Tämän jälkeen antoväliksi suositellaan 12 viikkoa.

Jos potilaalla ei ole todettu riittävää vastetta 8 viikon kuluttua ensimmäisen ihon alle annetun annoksen jälkeen, potilaalle voidaan tänä ajankohtana antaa toinen ihon alle annettava annos (ks. kohta 5.1).

Jos potilaan vaste häviää 12 viikon välein annettavan hoidon yhteydessä, potilas saattaa hyötyä antovälin lyhentämisestä 8 viikkoon (ks. kohta 5.1, kohta 5.2).

Potilaan hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa kliinisen arvion perusteella antamalla annos 8 viikon tai 12 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Hoidon lopettamista pitää harkita, jos siitä ei todeta hyötyä 16 viikon kuluttua laskimoon annetun induktioannoksen jälkeen tai 16 viikon kuluttua 8 viikon välein annettavaan ylläpitohoitoon siirtymisen jälkeen.

Immuneettia muuntavien lääkevalmisteiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa STELARA-hoidon aikana. Jos potilas on saanut vasteen STELARA-hoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan pienentää tai hoito voidaan lopettaa normaalin hoitokäytännön mukaan.

Jos Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoito keskeytetään, hoidon jatkaminen ihon alle 8 viikon välein annettavana hoitona on turvallista ja tehokasta.

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

STELARA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

STELARA 45 mg ja 90 mg esitäytetyt kynät on tarkoitettu vain ihon alle annettaviin injektioihin. Jos mahdollista, pistoskohdaksi ei tule valita ihoaluetta, jossa on psoriaasia.

Kun potilas on saanut asianmukaisen opastuksen ihon alle pistämisen tekniikasta, hän voi itse tai häntä hoitava henkilö voi pistää STELARA-injektionesteen, jos lääkäri arvioi sen tarkoituksenmukaiseksi. Lääkäriin tulee kuitenkin huolehtia potilaan asianmukaisesta seurannasta. Potilasta tai häntä hoitavaa henkilöä on neuvottava pistämään määrätty STELARA-injektionestemäärä pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Tarkemmat ohjeet valmisteen antoon on esitetty pakkausselosteessa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja lisätiedot käsittelyyn liittyvistä varotoimista.

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

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

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

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota, muita opportunistisia bakteeri-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 infektiota 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 infektiota 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 psoriaasipotilailla, 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 immuunialpaajahoitoa, on seurattava ei-melanooma ihosyövän ilmaantumisen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Systeemiset ja hengitysteiden yliherkkyysoireet

Systeemiset

Vakavia yliherkkyysoireitä, 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-valmisteiden antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.8).

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-valmisteelle altistuneilla psoriaasipotilailla on havaittu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivohavereita. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät pitää tutkia säännöllisin väliajoin STELARA-hoidon aikana.

Yliherkkyys lateksille

Esitetytyn kynän pohjan suojakorkin sisällä oleva neulansuojus on valmistettu kuivatetusta luonnonkumista (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksille herkille henkilöille.

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 infektiosta 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 määräävän lääkärin on tarkistettava kyseisen rokotteen valmisteyhteenvedosta rokotuksen jälkeiseen samanaikaiseen immunosuppressiolääkehoitoon liittyvät lisätiedot ja ohjeet.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kuuteen 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 imeväiselle 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 ustekinumabihoitoon jälkeen eksfoliativista dermatiittia (ks. kohta 4.8). Läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille saattaa kehittyä osana sairauden luonnollista kulkua erythroderminen psoriaasi, jonka oireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa eksfoliativisesta dermatiitista. Lääkärin pitää osana potilaan psoriaasin seuranta tarkkailla erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliativisen 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.

Erityisryhmät

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.

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 kuuteen 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.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisellä. Vaiheen 3 tutkimusten populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä selvitettiin psoriaasipotilaiden yleisimmin käyttämien samanaikaisten lääkitysten (esim. parasetamolien, ibuprofeenin, asetyylisalisyylihapon, 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 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

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja ustekinumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). 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 6 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 6 709 aikuispotilaan (joista 4 135 sairasti psoriaasia ja/tai nivelpsoriaasia, 1 749 sairasti Crohnin tautia ja 825 sairasti haavaista paksusuolitulehdusta) altistukseen ustekinumabille 14 vaiheen II ja vaiheen III tutkimuksessa. Tiedoissa on mukana kliinisten tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikainen vähintään 6 kuukauden tai 1 vuoden STELARA-altistus (psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastaneita potilaita, joista 4 577 altistui vähintään 6 kuukauden ajan ja 3 253 altistui vähintään 1 vuoden ajan) sekä vähintään 4 tai 5 vuoden altistus (1 482 psoriaasipotilasta altistui vähintään 4 vuoden ajan ja 838 psoriaasipotilasta altistui vähintään viiden vuoden ajan).

Taulukossa 1 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 1 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 kudos	Yleiset: kutina Melko harvinaiset: märkärakkulainen psoriaasi, ihon kesiminen, akne Harvinaiset: eksfoliatiivinen dermatiitti, yliherkkyysoireet, verisuonitulehdus 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 yliherkkyysoireet

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 6 709 potilaan saama hoito vastaa 11 581 potilasvuoden altistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,0 vuotta (1,1 vuotta

psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 1,0 vuotta haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa). Infektioiden yleisyys oli 0,91 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa ja vakavien infektioiden yleisyys oli 0,02 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (199 vakavaa infektiota seurantajakson 11 581 potilasvuoden aikana). Raportoituja vakavia infektiota olivat keuhkokuume, peräaukon paise, selluliitti, divertikuliitti, gastroenteriitti ja virusinfektiot.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille, joilla oli latenti 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 ihosyövän 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 6 709 potilaan saama hoito vastaa 11 561 potilasvuoden altistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,0 vuotta (1,1 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 1,0 vuotta haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa). Pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, raportoitiin 62 potilaalla, kun seuranta-aika oli 11 561 potilasvuotta (ilmaantuvuus 0,54 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa). Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuus ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla oli verrattavissa väestössä keskimäärin odotettavissa olevaan ilmaantuvuuteen (vakioitu ilmaantuvuuden suhdeluku = 0,93 [95 %:n luottamusväli: 0,71; 1,20], korjattu iän, sukupuolen ja rodun mukaan). Yleisimmin ilmaantuneita pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, olivat eturauhassyöpä, kolorektaalisyöpä, melanooma ja rintasyöpä. Ei-melanooma ihosyövän esiintyvyyden suhteeseen (3:1) on verrannollinen koko väestössä odotettavissa olevaan suhteeseen (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys- 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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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 seuranta haittavaikutusten 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 sytokiinien 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 haavaiseen 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-ainetiterit olivat samankaltaiset sekä STELARA-hoitoa saaneilla että verrokkipotilailla.

Kliininen teho

Läiskäpsoriaasi (aikuiset)

Ustekinumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 996 potilaalla, joilla oli kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja joille harkittiin valohoitoa tai systeemistä hoitoa. Lisäksi ustekinumabia ja etanerseptia verrattiin satunnaistetussa, arvioija-sokkoutetussa, aktiivista verrokkia käyttäneessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja joiden vaste siklosporiinille, metotreksaatille tai valohoidolle oli riittämätön, jotka eivät sietäneet niitä tai joille niiden käyttö oli vasta-aiheista.

Psoriasis Study 1 (PHOENIX 1) -tutkimuksessa arvioitiin 766 potilasta. Näistä potilaista 53 % ei ollut saanut muuhun systeemiseen hoitoon vastetta, ei sietänyt hoitoa tai se oli potilaalle vasta-aiheista. Ustekinumabiin satunnaistetut potilaat saivat 45 mg:n tai 90 mg:n annoksen viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen saman annoksen 12 viikon välein. Lumelääkehoitoa viikoilla 0 ja 4 saamaan satunnaistetut potilaat siirrettiin saamaan ustekinumabia (joko 45 mg tai 90 mg) viikoilla 12 ja 16, ja sen jälkeen 12 viikon välein. Jos potilas oli aluksi satunnaistettu saamaan ustekinumabia ja hänelle ilmaantui 75 %:n vaste PASI-arvolla (Psoriasis Area and Severity Index -arvo eli PASI aleni vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden) mitattuna sekä viikoilla 28 että 40, potilas satunnaistettiin uudelleen 12 viikon välein annettavaan ustekinumabiin tai lumelääkehoitoon (eli lääkehoidon lopettamiseen). Lumelääkehoitoon viikolla 40 uudelleen satunnaistetuille potilaille aloitettiin ustekinumabi uudelleen heille alun perin aloitetulla annostusohjelmalla, kun viikolla 40 saavutetusta PASIn alenemisestä oli kumoutunut vähintään 50 %. Kaikkien potilaiden tilaa seurattiin 76 viikkoon saakka tutkimuslääkkeen ensimmäisestä antokerrasta lukien.

Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksessa arvioitiin 1 230 potilasta. Näistä potilaista 61 % ei ollut saanut muuhun systeemiseen hoitoon vastetta, ei sietänyt hoitoa tai se oli potilaalle vasta-aiheista. Ustekinumabiin satunnaistetut potilaat saivat 45 mg:n tai 90 mg:n annoksen viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen lisäannoksen viikolla 16. Lumelääkehoitoa viikoilla 0 ja 4 saamaan satunnaistetut potilaat siirrettiin saamaan ustekinumabia (joko 45 mg tai 90 mg) viikoilla 12 ja 16. Kaikkien potilaiden tilaa seurattiin 52 viikkoon saakka tutkimuslääkkeen ensimmäisestä antokerrasta lukien.

Psoriasis Study 3 (ACCEPT) -tutkimuksessa arvioitiin 903 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea psoriaasi ja jotka eivät olleet saaneet muuhun systeemiseen hoitoon riittävää vastetta, eivät sietäneet hoitoa tai joille se oli vasta-aiheista. Tutkimuksessa verrattiin ustekinumabin ja etanerseptin tehoa ja arvoitiin niiden turvallisuutta. Tutkimuksen 12 viikon pituisessa aktiivista verrokkia käyttäneessä osiossa potilaat satunnaistettiin saamaan etanerseptia (50 mg kahdesti viikossa), ustekinumabia 45 mg viikolla 0 ja 4 tai ustekinumabia 90 mg viikolla 0 ja 4.

Psoriasis Study 1 ja 2 -tutkimuksissa taudin ominaisuudet olivat lähtötilanteessa yleisesti yhdenmukaiset kaikissa hoitoryhmissä. Hoidon alussa PASIn mediaani oli 17–18, BSA-% (Body Surface Area) ≥ 20 (mediaani) ja DLQI-pisteiden (Dermatology Life Quality Index) mediaani 10–12. Noin kolmanneksella (Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa) ja neljänneksellä (Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa) potilaista oli nivelpsoriaasi (psoriaasiartriitti). Taudin vaikeusaste oli samanlainen myös Psoriasis Study 3 -tutkimuksessa.

Näiden tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat viikolla 12 PASI 75-vasteen lähtötilanteeseen nähden (ks. taulukot 2 ja 3).

Taulukko 2 Yhteenveto Psoriasis Study 1 (PHOENIX 1) ja Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksissa havaituista kliinisistä vasteista

	Viikko 12 2 annosta (viikko 0 ja viikko 4)			Viikko 28 3 annosta (viikko 0, viikko 4 ja viikko 16)	
	Lume- lääke	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis Study 1 -tutkimus					
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	255	255	256	250	243
PASI 50-vaste N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
PASI 75-vaste N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
PASI 90-vaste N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
Lääkärin yleisarvion ^b perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	166	168	164	164	153
PASI 75-vaste N (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	89	87	92	86	90
PASI 75-vaste N (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Psoriasis Study 2 -tutkimus					
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	410	409	411	397	400
PASI 50-vaste N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
PASI 75-vaste N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
PASI 90-vaste N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
Lääkärin yleisarvion ^b perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	290	297	289	287	280
PASI 75-vaste N (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	120	112	121	110	119
PASI 75-vaste N (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

^a p < 0,001 verrattaessa ustekinumabiannosta 45 mg tai 90 mg lumelääkkeeseen.

^b Lääkärin yleisarvio (PGA = Physician Global Assessment)

Taulukko 3 Yhteenveto Psoriasis Study 3 (ACCEPT) -tutkimuksessa havaituista kliinisistä vasteista

	Psoriasis Study 3 -tutkimus		
	Etanersepti 24 annosta (50 mg kahdesti viikossa)	Ustekinumabi 2 annosta (viikko 0 ja viikko 4)	
		45 mg	90 mg
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	347	209	347
PASI 50-vaste N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
PASI 75-vaste N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
PASI 90-vaste N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a

Lääkärin yleisarvion perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	251	151	244
PASI 75-vaste N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	96	58	103
PASI 75-vaste N (%)	43(45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a p < 0,001 verrattaessa ustekinumabiannosta 45 mg tai 90 mg lumelääkkeeseen.

^b p = 0,012 verrattaessa ustekinumabia etanerseptiin.

Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa PASI 75-vaste säilyi merkitsevästi paremmin, kun hoito oli jatkuvaa, verrattuna hoidon lopettamiseen (p < 0,001). Samankaltaisia tuloksia havaittiin jokaisen ustekinumabiannoksen jälkeen. 1 vuoden kuluttua (viikolla 52) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 89 % oli saanut PASI 75-vasteen verrattuna 63 %:iin lumelääkkeeseen uudelleen satunnaistetuista (lääkehoidon lopetus) (p < 0,001). Puolentoista vuoden kuluttua (viikolla 76) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 84 % oli saanut PASI 75-vasteen verrattuna 19 %:iin lumelääkkeeseen uudelleen satunnaistetuista (lääkehoidon lopetus). 3 vuoden kuluttua (viikolla 148) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 82 % oli saanut PASI 75-vasteen. 5 vuoden kuluttua (viikolla 244), ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 80 % oli saanut PASI 75-vasteen.

Lumelääkehoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista, jotka aloittivat alkuperäisen ustekinumabihoito-ohjelman uudelleen, kun PASIn alenemisestä vähintään 50 % oli kumoutunut, 85 % saavutti PASI 75-vasteen uudelleen 12 viikon kuluttua hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen.

Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa osoitettiin jokaisessa ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna merkitsevästi suurempaa paranemista DLQI-arvolla mitattuna viikolla 2 ja viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna. Vaikutus säilyi viikolle 28. Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa havaittiin samankaltaista merkitsevää paranemista viikolla 4 ja viikolla 12, ja vaikutus säilyi viikolle 24. Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa kynsipsoriaasin paraneminen (Nail Psoriasis Severity Index), SF-36 -kyselyn fyysisen ja henkisen osion yhteispisteiden paraneminen sekä paraneminen kutinaa mittaavassa VAS-pisteytyksessä (Visual Analogue Scale) oli merkitsevästi suurempaa kummassakin ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna. Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa myös HADS-pisteytyksen (Hospital Anxiety and Depression Scale) ja WLQ-kyselyn (Work Limitations Questionnaire) tulokset olivat parantuneet merkitsevästi kummassakin ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkehoitoon verrattuna.

Nivelpsoriaasi (aikuiset)

Ustekinumabin on osoitettu parantavan aktiivista nivelpsoriaasia sairastavien potilaiden merkkejä ja oireita, fyysistä toimintakykyä ja terveyteen liittyvää elämänlaatua sekä hidastavan perifeeristen nivelvaurioiden etenemisnopeutta.

Ustekinumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 927 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi (≥ 5 turvonnutta ja ≥ 5 aristavaa niveltä) tulehduskipulääkkeiden tai sairauden kulkua muuttavien reumalääkkeiden käytöstä huolimatta. Tutkimukseen osallistuvien potilaiden nivelpsoriaasi oli diagnosoitu vähintään kuusi kuukautta aikaisemmin. Mukaan otettiin potilaita kustakin nivelpsoriaasityypistä, joita olivat moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyjä (39 %), spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti (28 %), epäsymmetrinen perifeerinen niveltulehdus (21 %), kärkinivelten (DIP-nivelten) tulehdus (12 %) ja arthritus mutilans -niveltulehdus (0,5 %). Molemmissa tutkimuksissa yli 70 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa entesiitti ja yli 40 % prosentilla daktyliitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan ustekinumabia 45 mg tai 90 mg tai plaseboa ihonalaisesti viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 12 viikon välein. Noin 50 % potilaista jatkoi metotreksaattia vakioannostuksella (≤ 25 mg/viikko).

PsA Study 1 (PSUMMIT I) -tutkimuksessa 80 % potilaista ja PsA Study 2 (PSUMMIT II) -tutkimuksessa 86 % potilaista oli saanut aiemmin sairauden kulkuun vaikuttavia reumalääkkeitä. Tutkimuksessa 1 ei sallittu aikaisempaa hoitoa TNF- α :n estäjillä. Tutkimuksessa 2 suurin osa potilaista % (58 %, n = 180) oli saanut aiemmin yhtä tai useaa TNF- α :n estäjää, ja yli 70 % näistä potilaista oli keskeyttänyt kyseisen hoidon sen tehottomuuden tai huonon siedettävyyden takia jossakin vaiheessa.

Merkit ja oireet

Ustekinumabihoitoa saaneilla todettiin merkitsevää paranemista taudin aktiivisuutta mittaavilla asteikoilla viikolla 24 lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat American College of Rheumatology (ACR) 20-vasteen viikolla 24. Tärkeimmät tehoa koskevat tulokset on esitetty jäljempänä taulukossa 4.

Taulukko 4 Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saavuttivat kliinisen vasteen Psoriatic arthritis Study 1 (PSUMMIT I)- ja Study 2 (PSUMMIT II) -tutkimuksessa viikon 24 kohdalla

	Psoriatic arthritis Study 1			Psoriatic arthritis Study 2		
	Lume	45 mg	90 mg	Lume	45 mg	90 mg
Satunnaisesti otettujen potilaiden lukumäärä	206	205	204	104	103	105
ACR 20-vaste, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
ACR 50-vaste, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
ACR 70-vaste, N (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
<i>Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% $\geq 3^d$</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75-vaste, N (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
PASI 90-vaste, N (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Yhdistetty PASI 75- ja ACR 20-vaste, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	154	153	154	74	74	73
ACR 20-vaste, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% $\geq 3^d$</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75-vaste, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	52	52	50	30	29	31
ACR 20-vaste, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)

<i>Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% $\geq 3^d$</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75-vaste, N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Niiden potilaiden lukumäärä, joilla BSA-% (ihottuman peitossa oleva ihoalue) oli ≥ 3 % lähtötilanteessa

ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70-vasteet paranivat edelleen tai säilyivät ennallaan viikolle 52 (tutkimuksissa PsA Study 1 ja 2) ja viikolle 100 (tutkimuksessa PsA Study 1). Tutkimuksen PsA Study 1 viikolla 100 ACR 20-vasteen saaneiden osuus oli 57 % 45 mg:n annoksia käyttäneistä ja 64 % 90 mg:n annoksia käyttäneistä potilaista. Tutkimuksen PsA Study 2 viikolla 52 ACR 20-vasteen saaneiden osuus oli 47 % 45 mg:n annoksia käyttäneistä ja 48 % 90 mg:n annoksia käyttäneistä potilaista.

Myös mukautetun PsARC-vastekriteerin saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ustekinumabiryhmissä kuin lumelääkeryhmissä viikolla 24. PsARC-vasteet säilyivät viikoille 52 ja 100. Niillä ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti, osoitettiin lumelääkkeeseen verrattuna 50 ja 70 prosentin paranemista BASDAI-indeksillä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) mitattuna viikolla 24.

Ustekinumabihoitoa saaneiden ryhmässä vasteet olivat samansuuruisia riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattia vai eivät, ja ne säilyivät viikoille 52 ja 100.

Ustekinumabihoitoa saaneet potilaat, joita oli aiemmin hoidettu TNF- α :n estäjillä, saavuttivat paremman vasteen viikolla 24 kuin lumelääkettä saaneet potilaat (ACR 20-vaste viikolla 24 oli 45 mg saaneiden ryhmässä 37 %, 90 mg saaneiden ryhmässä 34 % ja lumelääkeryhmässä 15 %; p < 0,05), ja vasteet säilyivät viikolle 52.

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa entesiitti ja/tai daktyliitti, todettiin tutkimuksessa PsA Study 1 ustekinumabiryhmissä merkitsevää paranemista entesiitti- ja daktyliittipisteissä lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24. Tutkimuksessa PsA Study 2 todettiin merkitsevää paranemista entesiittipisteissä ja numeerista (ei tilastollisesti merkitsevää) paranemista daktyliittipisteissä ustekinumabia 90 mg saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneeseen ryhmään viikolla 24. Entesiittipisteet ja daktyliittipisteet säilyivät parempina viikoille 52 ja 100.

Radiologinen vaste

Kummankin käden ja jalkaterän rakenneaurio ilmaistiin van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden (vdH-S-pisteiden) muutoksena lähtötilanteeseen verrattuna, kun pisteystystä oli muutettu nivelpsoriaasin suhteen lisäämällä siihen distaaliset sorminivelet. Ennalta määritellyssä integroidussa analyysissä yhdistettiin tutkimuksiin PsA Study 1 ja 2 osallistuneiden 927 tutkittavan tiedot. Ustekinumabin osoitettiin vähentävän rakenneaurioiden etenemisnopeutta tilastollisesti merkitsevästi lumehoittoon verrattuna, mikä mitattiin modifioitujen vdH-S-kokonaispisteiden (pisteiden keskiarvo \pm keskihajonta) oli lumeryhmässä $0,97 \pm 3,85$ verrattuna 45 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin $0,40 \pm 2,11$ (p < 0,05) ja 90 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin $0,39 \pm 2,40$ (p < 0,001)) muutoksena lähtötilanteesta viikkoon 24. Tämä vaikutus painottui tutkimukseen PsA Study 1. Tämä vaikutus katsottiin osoitetuksi riippumatta metotreksaatin samanaikaisesta käytöstä ja se säilyi viikoille 52 (integroitu analyysi) ja 100 (PsA Study 1).

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

Ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani merkitsevästi HAQ-DI-indeksillä (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) mitattuna viikolla 24. Myös niiden potilaiden suhteellinen osuus, joilla HAQ-DI-indeksi parani kliinisesti merkityksellisesti $\geq 0,3$, oli ustekinumabiryhmissä merkitsevästi suurempi lumelääkeryhmiin verrattuna. HAQ-DI-pisteiden paraneminen lähtötilanteesta säilyi viikoille 52 ja 100.

Ustekinumabiryhmissä DLQI-pisteet paranivat merkitsevästi enemmän lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24, mikä säilyi viikoille 52 ja 100. PsA Study 2 -tutkimuksessa FACIT-F-pistemäärät (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) paranivat ustekinumabiryhmissä merkitsevästi lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24. Myös niiden potilaiden osuus, joilla todettiin väsymyksen kliinisesti merkityksellinen paraneminen FACIT-F-asteikolla (4 pistettä), oli ustekinumabiryhmissä merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä. FACIT-pisteiden paraneminen säilyi viikolle 52.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset ustekinumabin käytöstä lapsuusiän idiopaattisen niveltulehduksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä. Esitetyttä kynää ei ole tutkittu pediatrisilla psoriaasipotilailla eikä sitä suositella pediatristen potilaiden käyttöön.

Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti 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.

Induktio-tutkimuksissa oli mukana 1 409 potilasta (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Kummankin induktio-tutkimuksen 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. STELARA 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2), 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 (primaari vasteen puuttuminen) 29,1 %:lla potilaista, vasteen saamisen jälkeen vaste oli hävinnyt, (sekundaarinen vasteen puuttuminen) 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 5). Kliininen vaste ja remissio olivat jo viikolla 3 merkittäviä ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä, ja ne paranivat edelleen viikkoon 8 saakka. Näissä induktio-tutkimuksissa 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 5: Kliinisen vasteen ja remission induktio tutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Lumelääke N = 247	Suosittelutestikinuma bi-annos N = 249	Lumelääke N = 209	Suosittelutestikinuma 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 estäjähoidon 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-induktioidon 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. kohta 4.2).

Kliininen remissio ja vaste olivat säilyneet viikolla 44 huomattavasti suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: 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 ylläpito-hoidon alkaessa.

† Potilaat, joilla oli 100 pisteen kliininen vaste ustekinumabihoitoon ylläpito-hoidon 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 ustekinumabilille 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 induktioinfuusioiden 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 \geq 50 % induktiotutkimuksen lähtötilanteesta) verrattuna 5 potilaaseen 11 lumelääkettä saaneesta (45,5 %).

Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Terveyteen 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. Terveyteen 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 vaikea-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. Induktio-tutkimuksen 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, immuniteettia 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 immuniteettia 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 7). 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 7. Yhteenveto keskeisistä tehon päätapahtumista UNIFI-I-tutkimuksissa (viikko 8)

	Lumelääke N = 319	Suosittelun ustekinumabiannos[£] 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, esitötetty ruisku tai esitötetty kynä valmisteyhteenvetä kohdasta 4.2).

Merkittävästi suurempi osa kummankin ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 44 verrattuna lumelääkehoitoa saaneeseen ryhmään (ks. taulukko 8).

Taulukko 8. 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) ^e	23 % (5/22) ^e
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) ^e	50 % (11/22) ^e
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 ^l	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 potilaista), 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.

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 terveysteen 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 sairaalahoitajaksoja, 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 neutraaloivia. Ustekinumabivasta-aineiden muodostumisen myötä on havaittu ustekinumabin puhdistuman suurenemista ja tehon heikkenemistä. Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei kuitenkaan ole havaittu tehon heikkenemistä. Ustekinumabivasta-aineiden esiintymisen ja injektiokohdan reaktioiden esiintyvyyden välillä ei ole havaittu selvää korrelaatiota.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ustekinumabin käytöstä Crohnin taudin tai haavaisten paksusuolitulehduksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä. Esitetyttä kynää ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla eikä sitä suositella pediatristen potilaiden käyttöön.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ajan mediaani seerumin huippupitoisuuden saavuttamiseen (t_{max}) oli 8,5 vuorokautta, kun terveiden koehenkilöiden ihon alle annettiin 90 mg:n kerta-annos. Psoriaasipotilaiden ihon alle annetun joko 45 mg:n tai 90 mg:n kerta-annoksen jälkeen ustekinumabin t_{max} -arvojen mediaani oli vastaava terveillä koehenkilöillä havaittuihin arvoihin verrattuna.

Ustekinumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioitiin olevan psoriaasipotilaille ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen 57,2 %.

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 puoliintumisaika ($t_{1/2}$) mediaani oli psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla noin 3 viikkoa, ja se vaihteli eri psoriaasi- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa 15 vuorokaudesta 32 vuorokauteen. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä näennäinen puhdistuma (CL/F) oli psoriaasipotilailla 0,465 l/vrk ja näennäinen jakaantumistilavuus (V/F) oli 15,7 l. Sukupuoli ei vaikuttanut ustekinumabin näennäiseen puhdistumaan. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti ustekinumabin puhdistuman olevan yleensä suurempi, jos potilaan testitulokset ustekinumabin vasta-aineille on positiivinen.

Lineaarisuus

Systeeminen altistus (C_{max} ja AUC) ustekinumabille suureni psoriaasipotilailla suunnilleen suhteessa annokseen laskimoon annettujen 0,09–4,5 mg/kg kerta-annosten jälkeen tai ihon alle annettujen 24–240 mg:n kerta-annosten jälkeen.

Kerta-annos versus toistettut annokset

Ustekinumabin pitoisuus seerumissa aikaan nähden oli yleensä ennustettavissa ihon alle annetun kerta-annoksen tai toistettujen annosten jälkeen. Psoriaasipotilailla seerumin vakaan tilan ustekinumabipitoisuus saavutettiin viikkoon 28 mennessä hoidon alussa viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen aina 12 viikon välein ihon alle annettujen annosten jälkeen. Vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 0,21–0,26 mikrog/ml (45 mg) ja 0,47–0,49 mikrog/ml (90 mg). Seerumin ustekinumabipitoisuudessa ei tapahtunut ajan mittaan havaittavaa kumuloitumista, kun valmistetta annettiin ihon alle 12 viikon välein.

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille annettiin laskimoon annetun annoksen ~6 mg/kg jälkeen viikosta 8 lähtien 90 mg:n ylläpitoannos ustekinumabia ihon alle kerran 8 tai 12 viikossa. Vakaan tilan ustekinumabipitoisuus saavutettiin toisen ylläpitoannoksen alkuun mennessä. Crohnin tautia sairastavilla potilailla vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 1,97–2,24 µg/ml (90 mg ustekinumabia 8 viikon välein) ja 0,61–0,76 µg/ml (90 mg ustekinumabia 12 viikon välein). Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 2,69–3,09 µg/ml (90 mg ustekinumabia 8 viikon välein) ja 0,92–1,19 µg/ml (90 mg ustekinumabia 12 viikon välein). Kerran 8 viikossa annettujen 90 mg:n ustekinumabiannosten vakaan tilan pienimpien ustekinumabipitoisuuksien yhteydessä kliininen remissio saavutettiin useammin verrattuna vakaan tilan pienimpiin pitoisuuksiin kerran 12 viikossa annettujen 90 mg:n annosten jälkeen.

Painon vaikutus farmakokinetiikkaan

Psoriaasipotilaista saatujen tietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä painon havaittiin olevan merkittävin ustekinumabin puhdistumaan vaikuttava korreloiva tekijä. Kun potilaan paino oli yli 100 kg, näennäisen puhdistuman mediaani oli noin 55 % suurempi enintään 100 kg:n painoisiin potilaisiin verrattuna. Kun potilaan paino oli yli 100 kg, näennäisen jakaantumistilavuuden mediaani oli noin 37 % suurempi enintään 100 kg:n painoisiin potilaisiin verrattuna. Painavammilla (yli 100 kg:n painoisilla) potilailla seerumin pienimmän ustekinumabipitoisuuden mediaani oli 90 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä verrattavissa 45 mg:n annoksia saaneen kevyemmän potilasryhmän (enintään 100 kg:n painoisten) arvoihin. Samanlaisia tuloksia saatiin vahvistavassa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa käytettiin nivelpsoriaasipotilaista saatuja tietoja.

Antotiheyden muutokset

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavia potilaita koskevien havaintotietojen ja populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella satunnaistetuilla tutkittavilla, joilla vaste hoitoon hävisi, oli ajan mittaan pienempi ustekinumabipitoisuus seerumissa kuin tutkittavilla, joilla vaste ei hävinnyt. Crohnin tautia sairastavilla potilailla muutokseen annoksesta 90 mg 12 viikon välein annokseen 90 mg 8 viikon välein liittyi suurentunut ustekinumabin jäännöspitoisuus seerumissa sekä siihen liittyvä lisääntynyt teho. Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat simulaatiot haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista osoittivat, että annoksen 90 mg antovälin muuttaminen 12 viikosta 8 viikkoon oletettavasti suurentaisi vakaan tilan ustekinumabin jäännöspitoisuuden kolminkertaiseksi. Lisäksi haavaista paksusuolitulehdusta sairastavia potilaita koskevien kliinisten tutkimustietojen perusteella jäännöspitoisuuksien sekä kliinisen remission ja limakalvon paranemisen välillä todettiin positiivinen altistus-vastesuhde.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Iäkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Ustekinumabin farmakokinetiikka oli yleensä vastaavaa aasialaisilla ja ei-aasialaisilla psoriaasia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla.

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla eroihin ustekinumabin puhdistumassa vaikuttivat potilaan paino, seerumin albumiinipitoisuus, sukupuoli ja vasta-aineet ustekinumabille, mutta paino oli pääasiallinen 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.

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä ei havaittu viitteitä tupakoinnin tai alkoholin vaikutuksista ustekinumabin farmakokinetiikkaan.

Ustekinumabin biologinen hyötyosuus oli ruiskulla tai esitäytetyllä kynällä annettuna verrannollinen.

Esitäytettyä kynää ei ole tutkittu pediatriassa potilailla eikä sitä suositella pediatrien potilaiden käyttöön.

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).

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

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80
Sakkarosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

STELARA 45 mg injektioeste, liuos, esitäytetty kynä
3 vuotta

STELARA 90 mg injektioeste, liuos, esitäytetty kynä
3 vuotta

Yksittäisiä esitäytettyjä kyniä voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 30 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin esitäytetty kynä otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista, sekä valmisteen hävittämispäivämäärä. Hävittämispäivämäärä ei saa olla kartonkikoteloon painettua alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää myöhäisempi ajankohta. Huoneenlämmössä (enintään 30 °C) säilytettyä esitäytettyä kynää ei saa enää laittaa takaisin jääkaappiin. Jos huoneenlämmössä säilytettyä esitäytettyä kynää ei käytetä 30 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä kynä.

6.4 Säilytys

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

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäisiä esitäytettyjä kyniä voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) (ks. kohta 6.3).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

STELARA 45 mg injektioeste, liuos, esitäytetty kynä

0,5 ml liuosta 1 ml:n tyyppin I lasia olevassa ruiskussa, jossa on kiinteä ruostumatonta terästä oleva neula ja joka on passiivisella neulanpistosuojalla varustetussa esitäytetyssä kynässä. Esitäytetyn kynän pohjan suojakorkin sisällä oleva neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksin johdannaista).

STELARA 90 mg injektioeste, liuos, esitäytetty kynä

1 ml liuosta 1 ml:n tyyppin I lasia olevassa ruiskussa, jossa on kiinteä ruostumatonta terästä oleva neula ja joka on passiivisella neulanpistosuojalla varustetussa esitäytetyssä kynässä. Esitäytetyn kynän pohjan suojakorkin sisällä oleva neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksin johdannaista).

STELARA-pakkauksessa on yksi esitäytetty kynä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

STELARA-esitäytetyn kynän sisältämää liuosta ei saa ravistaa. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antamista ihon alle, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia havaittavissa. Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se saattaa sisältää jonkin verran läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Tällainen ei ole epätavallista proteiinipitoisissa liuoksissa. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos liuos on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita. Ennen antoa STELARA-injektionesteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi (noin puoli tuntia). Tarkat käyttöohjeet on kerrottu pakkausselosteessa.

STELARA ei sisällä säilytysainetta. Siksi injektio- ja ruiskuun käyttämättä jäävää lääkevalmistetta ei saa käyttää. STELARA toimitetaan steriilissä kertakäyttöisessä esitäytetyssä kynässä. Esitäytettyä kynää ei saa koskaan käyttää uudelleen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kerta-annoksen sisältävää injektio- ja ruiskuun käytettävää suositellaan käyttämään 1 ml:n ruiskua ja 27 G:n 13 mm:n (½ tuuman) neulaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

STELARA 45 mg injektioeste, liuos, esitäytetty kynä
EU/1/08/494/006

STELARA 90 mg injektioeste, liuos, esitäytetty kynä
EU/1/08/494/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05/2023

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