

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 130 mg Ustekinumab in 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer murinen Myelomzelllinie produziert wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natriumgehalt

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

Polysorbatgehalt

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Morbus Crohn

IMULDOSA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Morbus Crohn

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

Tabelle 1 Initiale intravenöse Dosierung von IMULDOSA

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

^a Etwa 6 mg/kg

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Ustekinumab wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab zur Behandlung des Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IMULDOSA 130 mg ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es ist über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde zu verabreichen. Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Ustekinumab kann unter Umständen das Risiko von Infektionen erhöhen und latente Infektionen reaktivieren. In klinischen Studien und bei Psoriasis-Patienten in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die Ustekinumab erhielten, schwerwiegende bakterielle Infektionen, Pilz- und Virusinfektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen, darunter die Reaktivierung einer Tuberkulose, andere opportunistische

bakterielle Infektionen (einschließlich atypische Mykobakterieninfektion, Listerienmeningitis, Legionellenpneumonie und Nokardiose), opportunistische Pilzinfektionen, opportunistische Virusinfektionen (einschließlich durch Herpes simplex 2 verursachte Enzephalitis) und parasitäre Infektionen (einschließlich okuläre Toxoplasmose), wurden bei mit Ustekinumab behandelten Patienten gemeldet.

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

Vor Beginn der Behandlung mit IMULDOSA sollen Patienten auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden. IMULDOSA darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion muss vor Beginn der Behandlung mit IMULDOSA eingeleitet werden. Eine Anti-Tuberkulosetherapie soll auch bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen ein angemessener Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden kann, vor Behandlungsbeginn von IMULDOSA in Betracht gezogen werden. Patienten, die IMULDOSA erhalten, müssen während und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden.

Patienten sollen angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, muss der Patient engmaschig überwacht werden und IMULDOSA darf vor Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Maligne Tumoren

Immunsuppressiva wie Ustekinumab haben das Potenzial, das Risiko von malignen Tumoren zu erhöhen. Einige Patienten, die Ustekinumab in klinischen Studien erhielten, sowie Psoriasis-Patienten, die Ustekinumab in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung erhielten, entwickelten kutane und nicht kutane maligne Tumoren (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Malignität kann bei Psoriasis-Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung mit anderen Biologika behandelt wurden, höher sein.

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit malignen Tumoren in der Vorgeschichte eingeschlossen waren oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, die einen malignen Tumor entwickelten, während sie Ustekinumab erhielten. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine Anwendung von IMULDOSA bei diesen Patienten in Erwägung gezogen wird.

Alle Patienten, besonders diejenigen über 60 Jahre sowie Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie oder PUVA-Behandlung in der Anamnese, sollten hinsichtlich des Auftretens von Hautkrebs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen

Systemisch

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

In klinischen Studien wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen auf die Infusion, wurden in der Zeit nach der Markteinführung gemeldet. Wenn eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktion beobachtet wird, soll eine geeignete Therapie eingeleitet und Ustekinumab abgesetzt werden.

Respiratorisch

Nach Markteinführung wurden Fälle allergischer Alveolitis, eosinophiler Pneumonie und nicht-infektiöser organisierender Pneumonie während der Anwendung von Ustekinumab berichtet. Klinische Bilder umfassten Husten, Dyspnoe und interstitielle Infiltrate nach der Anwendung von einer bis drei Dosen. Zu den schwerwiegenden Folgen gehörten respiratorische Insuffizienz und Verlängerung des Krankenhausaufenthalts. Besserung wurde nach Absetzen von Ustekinumab und in einigen Fällen auch nach Verabreichung von Corticosteroiden berichtet. Wenn eine Infektion ausgeschlossen und die Diagnose bestätigt wurde, sollte Ustekinumab abgesetzt und die entsprechende Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt und zerebrovaskulärer Insult, wurden bei Psoriasis-Patienten, die Ustekinumab erhielten, in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung beobachtet. Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Ustekinumab regelmäßig überprüft werden.

Impfungen

Es wird nicht empfohlen, Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe (wie *Bacillus Calmette Guérin* (BCG)) gleichzeitig mit IMULDOSA zu verabreichen. Mit Patienten, die kurz vorher Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe erhalten hatten, wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Zur sekundären Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Ustekinumab erhalten, liegen keine Daten vor. Vor einer Impfung mit Lebendviren oder lebenden Bakterien muss die Behandlung mit IMULDOSA nach der letzten Dosis für mindestens 15 Wochen unterbrochen gewesen sein und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren Information und Anleitung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollen die verordnenden Ärzte die Fachinformationen der spezifischen Impfstoffe hinzuziehen.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht mehr nachweisbar sind.

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

Eine Langzeitbehandlung mit Ustekinumab unterdrückt nicht die humorale Immunantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- oder Tetanusimpfstoffe (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Therapie mit Immunsuppressiva

In den Psoriasis-Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, nicht untersucht. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. Wird die gleichzeitige Anwendung von anderen Immunsuppressiva und IMULDOSA oder ein Wechsel von anderen biologischen Immunsuppressiva in Erwägung gezogen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Immuntherapie

Ustekinumab wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Immuntherapie gegen eine Allergie unterzogen haben. Ob Ustekinumab einen Einfluss auf eine Allergie-Immuntherapie hat, ist nicht bekannt.

Schwerwiegende Hautreaktionen

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

Lupusbedingte Erkrankungen

Bei mit Ustekinumab behandelten Patienten wurden Fälle lupusbedingter Erkrankungen gemeldet, darunter kutaner Lupus erythematoses und Lupus-ähnliches Syndrom. Wenn Läsionen auftreten, insbesondere an sonnenexponierten Hautstellen oder zusammen mit einer Arthralgie, soll der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen. Wenn die Diagnose einer lupusbedingten Erkrankung bestätigt wird, soll Ustekinumab abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten ab 65 Jahren, die Ustekinumab erhielten, wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten in klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Die Anzahl der Patienten ab 65 Jahren ist jedoch nicht ausreichend, um feststellen zu können, ob sie im Vergleich zu jüngeren Patienten anders reagieren. Da es in der älteren Bevölkerung generell eine höhere Inzidenz von Infektionen gibt, ist bei der Behandlung von älteren Patienten Vorsicht geboten.

Natriumgehalt

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

Polysorbatgehalt

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

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollen nicht zusammen mit IMULDOSA gegeben werden.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht mehr nachweisbar sind.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt. In den populationspharmakokinetischen Analysen der Phase-3-Studien wurden die Auswirkungen der am häufigsten gleichzeitig bei Patienten mit Psoriasis angewendeten Arzneimittel (einschließlich Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Metformin, Atorvastatin, Levothyroxin) auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln. Grundlage dieser Analyse war, dass mindestens 100 Patienten (> 5 % der untersuchten Population) über mindestens 90 % der Studiendauer gleichzeitig

mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden. Die Pharmakokinetik von Ustekinumab wurde nicht beeinflusst durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), 6-Mercaptopurin, Azathioprin und oralen Corticosteroiden bei Patienten mit psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Ustekinumab nicht beeinflusst durch eine vorherige TNF α -Antagonisten-Exposition bei Patienten mit psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn.

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie deuten nicht darauf hin, dass bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

In den Psoriasis-Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, nicht untersucht. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 15 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten aus einer moderaten Anzahl prospektiv erfasster Schwangerschaften nach Ustekinumab-Exposition mit bekanntem Ausgang, darunter mehr als 450 Schwangerschaften, bei denen die Exposition während des ersten Trimesters erfolgte, deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko schwerer kongenitaler Fehlbildungen beim Neugeborenen hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Die verfügbaren klinischen Erfahrungen sind jedoch begrenzt. Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von IMULDOSA während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

Ustekinumab ist plazentagängig und wurde im Serum von Säuglingen nach der Entbindung von Patientinnen nachgewiesen, die während der Schwangerschaft mit Ustekinumab behandelt wurden. Die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt, jedoch kann das Infektionsrisiko bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, nach der Geburt erhöht sein. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar sind.

Stillzeit

Begrenzte Daten aus der veröffentlichten Literatur deuten darauf hin, dass Ustekinumab beim Menschen in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit IMULDOSA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der IMULDOSA-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 5 %) in den kontrollierten Phasen der klinischen Studien mit Ustekinumab zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn bei Erwachsenen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die meisten wurden als leicht eingestuft und erforderten keinen Abbruch der Studienmedikation. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Ustekinumab berichtet wurden, waren schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen Daten zur Sicherheit geben die Ustekinumab-Exposition bei Erwachsenen in 14 Phase-2- und Phase-3-Studien mit 6 709 Patienten (4 135 mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis und 1 749 mit Morbus Crohn) wieder. Diese umfassen Ustekinumab-Expositionen in den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien über mindestens 6 Monate oder 1 Jahr (4 577 bzw. 3 253 Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn) und Expositionen über mindestens 4 oder 5 Jahre (1 482 bzw. 838 Patienten mit Psoriasis).

Tabelle 2 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn bei Erwachsenen sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, auf. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Anwendung der folgenden Kategorien klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis Gelegentlich: Zellulitis, dentale Infektionen, Herpes zoster, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der oberen Atemwege, vulvovaginale Pilzinfektion
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Ausschlag, Urtikaria) Selten: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen Gelegentlich: Facialispause

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

* Siehe Abschnitt 4.4, Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn waren die Infektionsrate und Rate schwerwiegender Infektionen bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der placebokontrollierten Phase dieser klinischen Studien betrug die Infektionsrate 1,36 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und 1,34 bei den mit Placebo behandelten Patienten. Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 0,03 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (30 schwerwiegende Infektionen in 930 Patientenbeobachtungsjahren) und 0,03 bei den mit Placebo behandelten Patienten (15 schwerwiegende Infektionen in 434 Patientenbeobachtungsjahren) auf (siehe Abschnitt 4.4).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn, die 11 581 Expositionsjahren bei 6 709 Patienten entsprachen, betrug die mediane Beobachtungszeit 1,0 Jahre: 1,1 Jahre für die Studien zu psoriatischen Erkrankungen und 0,6 Jahre für die Studien zu Morbus Crohn. Die Infektionsrate betrug 0,91 pro Patientenbeobachtungsjahr und die Rate schwerwiegender Infektionen 0,02 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (199 schwerwiegende Infektionen in 11 581 Patientenbeobachtungsjahren). Die berichteten schwerwiegenden Infektionen umfassten Pneumonie, Analabszess, Zellulitis, Divertikulitis, Gastroenteritis und Virusinfektionen.

In klinischen Studien entwickelten Patienten mit latenter Tuberkulose, die gleichzeitig mit Isoniazid behandelt wurden, keine Tuberkulose.

Maligne Tumoren

In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, 0,11 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (1 Patient in 929 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,23 bei den mit Placebo behandelten Patienten (1 Patient in 434 Patientenbeobachtungsjahren). Die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs betrug 0,43 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten

(4 Patienten in 929 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,46 bei den mit Placebo behandelten Patienten (2 Patienten in 433 Patientenbeobachtungsjahren).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn, die 11 561 Expositionsjahren bei 6 709 Patienten entsprachen, betrug die mediane Beobachtungszeit 1,0 Jahre: 1,1 Jahre bei den Studien zu psoriatischen Erkrankungen und 0,6 Jahre bei den Studien zu Morbus Crohn. Maligne Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, wurden bei 62 Patienten in 11 561 Patientenbeobachtungsjahren berichtet (Inzidenz von 0,54 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten). Die Inzidenz der malignen Tumore, die bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten erfasst wurden, war mit der Inzidenz vergleichbar, die in der Normalbevölkerung erwartet wird (standardisiertes Inzidenzverhältnis = 0,93 [95 %-Konfidenzintervall: 0,71; 1,20], um Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit bereinigt). Die am häufigsten beobachteten malignen Tumore, nicht-melanozytärer Hautkrebs ausgenommen, waren Prostatakrebs, Kolorektalkrebs, Melanom und Brustkrebs. Bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten betrug die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs 0,49 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre (56 Patienten in 11 545 Patientenbeobachtungsjahren). Das Verhältnis von Patienten mit Basalzell- zu Plattenepithelkarzinomen (3:1) ist mit dem in der Normalbevölkerung erwarteten Verhältnis vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen

In den intravenösen Induktionsstudien zu Morbus Crohn wurden keine Fälle von Anaphylaxie oder anderen schwerwiegenden Infusionsreaktionen nach der intravenösen Einzeldosis berichtet. In diesen Studien wurden bei 2,2 % der 785 mit Placebo behandelten Patienten und bei 1,9 % der 790 mit Ustekinumab in der empfohlenen Dosis behandelten Patienten Nebenwirkungen berichtet, die während oder innerhalb einer Stunde nach der Infusion auftraten. Schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen auf die Infusion, wurden in der Zeit nach der Markteinführung gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis

Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in zwei Phase-3-Studien mit Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. In der ersten Studie wurden 110 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren bis zu 60 Wochen lang und in der zweiten Studie wurden 44 Patienten zwischen 6 und 11 Jahren für bis zu 56 Wochen behandelt. Die berichteten unerwünschten Ereignisse in diesen beiden Studien mit Sicherheitsdaten für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr waren im Allgemeinen denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren. ATC-Code: L04AC05.

IMULDOSA ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wirkmechanismus

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es p40 daran hindert, an das IL-12R β 1-Rezeptorprotein, das auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird, zu binden. Ustekinumab kann nicht an IL-12 oder IL-23 binden, das bereits an IL-12R β 1-Zelloberflächenrezeptoren gebunden ist. Daher trägt Ustekinumab wahrscheinlich nicht zur Komplement- oder Antikörper-vermittelten Zytotoxizität der Zellen mit IL-12- und/oder IL-23-Rezeptoren bei. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, die von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen, wie Makrophagen und dendritischen Zellen, sezerniert werden. Beide Zytokine wirken an Immunfunktionen mit: IL-12 stimuliert natürliche Killerzellen (NK) und vermittelt die Differenzierung von CD4+ T-Zellen zum Phänotyp T-Helferzelle 1 (Th1), IL-23 induziert den T-Helfer-17(Th17)-Pfad. Eine anomale IL-12- und IL-23-Regulierung wurde mit immunvermittelten Krankheiten wie Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn und assoziiert.

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

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

Immunisierung

Während der Verlängerungsphase der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) zeigten die über mindestens 3,5 Jahre mit Ustekinumab behandelten erwachsenen Patienten eine ähnliche Antikörperantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid und Tetanus-Impfstoffe wie die nicht systemisch behandelten Psoriasispatienten in der Kontrollgruppe. Bei den mit Ustekinumab behandelten erwachsenen Patienten und der Kontrollgruppe war der Anteil der Patienten, der protektive Antipneumokokken- und Antitetanus-Antikörper entwickelte, vergleichbar. Auch die Antikörpertiter waren bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und der Kontrollgruppe vergleichbar.

Klinische Wirksamkeit

Morbus Crohn

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*[CDAI]-Score von ≥ 220 und ≤ 450) untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus zwei 8-wöchigen Studien zur intravenösen Induktion (UNITI-1 und UNITI-2), gefolgt von einer 44-wöchigen randomisierten Studie zur subkutanen Erhaltungstherapie (IM-UNITI; *randomized withdrawal maintenance study*), was insgesamt einer Therapiedauer von 52 Wochen entspricht.

In die Induktionsstudien waren 1 409 Patienten eingeschlossen (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Der primäre Endpunkt in beiden Induktionsstudien war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte) in Woche 6. Daten zur Wirksamkeit wurden von beiden Studien bis einschließlich Woche 8 erfasst und ausgewertet. Gleichzeitige Gaben von oralen Corticosteroiden, Immunmodulatoren, Aminosalicylaten und Antibiotika waren erlaubt und 75 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eine dieser Medikationen. In beiden Studien erhielten die Patienten in Woche 0 randomisiert eine einmalige

intravenöse Gabe entweder entsprechend der empfohlenen auf dem Körpergewicht basierenden Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2), eine Fixdosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo.

Die Patienten in UNITI-1 hatten auf eine oder mehrere vorherige Anti-TNF α -Therapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen. Etwa 48 % der Patienten hatten auf 1 vorherige Anti-TNF α -Therapie und 52 % auf 2 oder 3 vorherige Anti-TNF α -Therapien nicht angesprochen. 29,1 % der Patienten dieser Studie hatten dabei initial unzureichend angesprochen (primäre Non-Responder); 69,4 % hatten ein Ansprechen, das jedoch verloren ging (sekundäre Non-Responder) und 36,4 % hatten die Anti-TNF α -Therapien nicht vertragen.

Die Patienten in UNITI-2 hatten auf mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Corticosteroiden und Immunmodulatoren, nicht angesprochen und waren entweder Anti-TNF α -naiv (68,6 %) oder hatten vorher eine Anti-TNF α -Therapie erhalten und auf diese auch angesprochen (31,4 %).

Sowohl in UNITI-1 als auch UNITI-2 war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen und Remission in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo signifikant größer (Tabelle 3). Klinisches Ansprechen und Remission waren in den mit Ustekinumab behandelten Patienten bereits in Woche 3 signifikant und nahmen bis einschließlich Woche 8 weiter zu. In diesen Induktionsstudien war die Wirksamkeit in der Gruppe mit der auf dem Körpergewicht basierenden Dosis größer und länger anhaltend als in der Gruppe mit der 130-mg-Dosis. Deshalb ist die auf dem Körpergewicht basierende Dosis die empfohlene Dosis für die intravenöse Induktion.

Tabelle 3 Induktion von klinischem Ansprechen und Remission in UNITI-1 und UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo n = 247	Empfohlene Ustekinumab -dosis n = 249	Placebo n = 209	Empfohlene Ustekinumab -dosis n = 209
Klinische Remission, Woche 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70-Punkte-Ansprechen, Woche 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70-Punkte-Ansprechen, Woche 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150; Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich

70-Punkte-Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Scores um mindestens 70 Punkte

* Anti-TNF α -Therapieversagen

** Versagen der konventionellen Therapien

^a p < 0,001

^b p < 0,01

In der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) wurden 388 Patienten untersucht, die in den Studien UNITI-1 und UNITI-2 in Woche 8 der Induktion mit Ustekinumab ein klinisches Ansprechen (Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte) erreicht hatten. Die Patienten erhielten 44 Wochen lang randomisiert ein subkutanes Erhaltungsregime von entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo (zur empfohlenen Erhaltungsdosierung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation der IMULDOSA Injektionslösung (Durchstechflasche) und Injektionslösung in einer Fertigspritze.

In Woche 44 war der Anteil der Patienten mit anhaltendem klinischem Ansprechen und Remission in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Aufrechterhaltung von klinischem Ansprechen und Remission in IM-UNITI (Woche 44; 52 Wochen nach Einleitung mit der Induktionsdosis)

	Placebo*	90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen	90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen
	n = 131[†]	n = 128[†]	n = 129[†]
Klinische Remission	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinisches Ansprechen	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Corticosteroidfreie klinische Remission	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinische Remission bei Patienten, die zu Beginn der Erhaltungstherapie in Remission waren	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
aus Studie CRD3002 (UNITI-2) [§]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
die Anti-TNF α -naiv sind	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
aus Studie CRD3001 (UNITI-1) [¶]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150; Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Scores um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich

* Die Placebo-Gruppe bestand aus Patienten, die auf Ustekinumab angesprochen und zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert Placebo erhalten hatten.

[†] Patienten mit klinischem 100-Punkte-Ansprechen auf Ustekinumab zu Beginn der Erhaltungstherapie

[§] Patienten, die nicht auf die konventionelle Therapie, aber auf die Anti-TNF α -Therapie ansprechen

[¶] Patienten, die Anti-TNF α -refraktär waren/es nicht vertrugen

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominell signifikant (p < 0,05)

In IM-UNITI konnte bei 29 von 129 Patienten das Ansprechen auf Ustekinumab bei einer Behandlung alle 12 Wochen nicht aufrechterhalten werden, sodass erlaubt wurde, die Dosis so anzupassen, dass sie Ustekinumab alle 8 Wochen erhielten. Ein Verlust des Ansprechens war als ein CDAI-Score \geq 220 Punkte und ein Anstieg des CDAI-Score um \geq 100 Punkte gegenüber Studienbeginn definiert. 41,4 % dieser Patienten erreichten 16 Wochen nach der Dosisanpassung eine klinische Remission.

Patienten, die in den UNITI-1- und UNITI-2-Induktionsstudien in Woche 8 auf die Ustekinumab-Induktion klinisch nicht ansprechen (476 Patienten), wurden in den nicht randomisierten Teil der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) aufgenommen und erhielten zu diesem Zeitpunkt eine subkutane Injektion mit 90 mg Ustekinumab. Acht Wochen später sprachen 50,5 % dieser Patienten klinisch an und erhielten die Erhaltungsdosen alle 8 Wochen weiter. Von den Patienten mit fortgeführter Erhaltungsdosierung sprach die Mehrzahl in Woche 44 weiterhin an (68,1 %) bzw. erreichte eine Remission (50,2 %). Dies ist vergleichbar mit derjenigen Patientenzahl, die initial auf die Ustekinumab-Induktion angesprochen hatte.

Von den 131 Patienten, die auf die Ustekinumab-Induktion ansprechen und zu Beginn der Erhaltungsstudie in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, ging bei 51 in der Folge das Ansprechen verloren und sie erhielten alle 8 Wochen 90 mg Ustekinumab subkutan. Die Mehrzahl der Patienten, bei denen das Ansprechen verloren ging, nahm die Behandlung mit Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen nach der Induktionsinfusion wieder auf. Von diesen 51 Patienten erreichten 70,6 % 16 Wochen nach Erhalt der ersten subkutanen Ustekinumabdosis ein klinisches Ansprechen und 39,2 % eine klinische Remission.

In der IM-UNITI-Studie durften Patienten, die bis Woche 44 an der Studie teilgenommen hatten, die Behandlung in einer Verlängerung der Studie fortsetzen. Bei den 567 Patienten, die an der Studienverlängerung teilnahmen und mit Ustekinumab behandelt wurden, wurden klinische Remission und Ansprechen bis einschließlich Woche 252 sowohl bei einem TNF-Therapieversagen als auch bei einem Versagen der konventionellen Systemtherapien im Allgemeinen aufrechterhalten.

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei der Fortführung dieser Studie mit bis zu 5 Jahren Behandlung bei Patienten mit Morbus Crohn festgestellt.

Endoskopie

In einer Substudie wurde das endoskopische Erscheinungsbild der Mukosa in 252 Patienten mit einer zu Studienbeginn vorliegenden endoskopischen Bestimmung der Krankheitsaktivität untersucht. Der primäre Endpunkt war die Änderung *des Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD) von Studienbeginn an - einem zusammengesetzten Score aus dem Vorliegen/der Größe der Ulzerationen, dem Anteil der Mukosaoberfläche, der mit Ulzerationen bedeckt ist, dem Anteil der Mukosaoberfläche, der durch andere Läsionen betroffen ist und dem Vorliegen/der Art von Verengungen/Strikturen über 5 Ileo-Kolonsegmente hinweg. In Woche 8 war die Änderung des SES-CD-Scores nach einer einzigen intravenösen Induktionsdosis in der Ustekinumabgruppe größer (n = 155, mittlere Änderung = -2,8) als in der Placebo-Gruppe (n = 97, mittlere Änderung = -0,7; p = 0,012).

Fistel-Ansprechen

In einer Patientensubgruppe mit sezernierenden Fisteln bei Studienbeginn (8,8 %; n = 26) erreichten 12/15 (80 %) der mit Ustekinumab behandelten Patienten im Verlauf von 44 Wochen ein Fistel-Ansprechen (definiert als ≥ 50 %ige Abnahme der Anzahl der sezernierenden Fisteln gegenüber Studienbeginn in der Induktionsstudie im Vergleich zu 5/11 (45,5 %) bei den Placebo-exponierten Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) und dem SF-36-Fragebogen bewertet. In Woche 8 zeigten Patienten, die Ustekinumab erhielten, sowohl in UNITI-1 als auch UNITI-2 im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere und klinisch bedeutende Verbesserungen im IBDQ-Gesamtscore und im Gesamtscore der mentalen Komponente des SF-36 sowie im Gesamtscore der körperlichen Komponente des SF-36 in UNITI-2. Diese Verbesserungen wurden im Allgemeinen im Vergleich zu Placebo in der IM-UNITI-Studie bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bis einschließlich Woche 44 besser aufrechterhalten. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde während der Verlängerung der Studie bis einschließlich Woche 252 generell aufrechterhalten.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Ustekinumab können sich Antikörper gegen Ustekinumab entwickeln, die meist neutralisierend wirken. Die Bildung von Antikörpern gegen Ustekinumab ist bei Patienten mit Morbus Crohn mit einer erhöhten Clearance von Ustekinumab assoziiert. Es wurde keine verminderte Wirksamkeit beobachtet. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern gegen Ustekinumab und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle festgestellt.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der empfohlenen intravenösen Induktionsdosis betrug die mediane Spitzenkonzentration von Ustekinumab im Serum, beobachtet eine Stunde nach Infusion, 126,1 $\mu\text{g/ml}$ bei Patienten mit Morbus Crohn.

Verteilung

Das mediane Verteilungsvolumen lag in der terminalen Phase (V_z) nach einer einzelnen intravenösen Gabe bei Patienten mit Psoriasis zwischen 57 und 83 ml/kg.

Biotransformation

Der genaue Stoffwechselweg von Ustekinumab ist nicht bekannt.

Elimination

Die mediane systemische Clearance (CL) lag nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung an Patienten mit Psoriasis zwischen 1,99 und 2,34 ml/Tag/kg. Die mediane Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ustekinumab betrug bei Patienten mit Morbus Crohn, Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis ungefähr 3 Wochen und bewegte sich in allen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis zwischen 15 und 32 Tagen.

Dosislinearität

Die systemische Verfügbarkeit von Ustekinumab (C_{max} und AUC) erhöhte sich ungefähr dosisproportional nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung von Dosen zwischen 0,09 mg/kg und 4,5 mg/kg.

Besondere Patientengruppen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung vor.

Es wurden keine spezifischen Studien mit intravenösem Ustekinumab mit älteren Patienten oder Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde die Variabilität der Clearance von Ustekinumab durch Körpergewicht, Serumkonzentration von Albumin, Geschlecht, und Antikörperstatus gegenüber Ustekinumab beeinflusst; dabei war das Körpergewicht die wichtigste Kovariable, die das Verteilungsvolumen beeinflusste. Zusätzlich wurde die Clearance bei Morbus Crohn durch C-reaktives Protein, den TNF α -Antagonisten-Versagerstatus und ethnische Zugehörigkeit (asiatisch versus nicht-asiatisch) beeinflusst. Der Einfluss dieser Kovariablen lag innerhalb von $\pm 20\%$ des typischen oder Referenzwertes des jeweiligen PK-Parameters, so dass eine Dosisanpassung für diese Kovariablen nicht gerechtfertigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren hatte keinen signifikanten Effekt auf die Disposition von Ustekinumab.

Regulierung von CYP450-Enzymen

Die Auswirkungen von IL-12 oder IL-23 auf die Regulierung von CYP450-Enzymen wurden in einer *In-vitro*-Studie an humanen Hepatozyten untersucht. Sie zeigte, dass IL-12 und/oder IL-23 bei Konzentrationen von 10 ng/ml die humanen CYP450-Enzymaktivitäten (von CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, oder 3A4) nicht ändern (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Dosen in tierexperimentellen Studien waren bis zu ca. 45-fach höher als die höchste äquivalente Dosis, die Psoriasis-Patienten verabreicht werden soll und resultierten bei Affen in mehr als 100-fach höheren als die bei Menschen beobachteten Spitzenkonzentrationen im Serum.

Studien zur Karzinogenität wurden mit Ustekinumab aufgrund des Mangels an geeigneten Modellen für einen Antikörper ohne Kreuzreaktivität auf Nager-IL-12/23-p40 nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

EDTA Binatrium Salz Dihydrat (E385)
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. IMULDOSA darf nur mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung verdünnt werden. IMULDOSA soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dasselbe intravenöse Schlauchsystem gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nicht einfrieren.

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

26 ml Lösung in einer 30-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, die mit einem beschichteten Butylgummistopfen verschlossen ist. IMULDOSA ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Verdünnung

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

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten IMULDOSA-Durchstechflaschen auf Basis des Körpergewichts des Patienten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1). Jede 26-ml-Durchstechflasche IMULDOSA enthält 130 mg Ustekinumab. Verwenden Sie immer das gesamte Volumen der IMULDOSA-Durchstechflaschen.
2. Entnehmen Sie dem 250-ml-Infusionsbeutel ein Volumen der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung, das dem hinzuzufügenden Volumen von IMULDOSA entspricht und werfen Sie es. (Werfen Sie 26 ml Natriumchloridlösung für jede benötigte IMULDOSA-Durchstechflasche. Bei 2 Durchstechflaschen werfen Sie 52 ml, bei 3 Durchstechflaschen 78 ml und bei 4 Durchstechflaschen 104 ml).
3. Ziehen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 26 ml IMULDOSA auf und fügen Sie diese dem 250-ml-Infusionsbeutel hinzu, Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Mischen Sie die Lösung behutsam.
4. Prüfen Sie die verdünnte Lösung vor der Gabe visuell. Verwenden Sie sie nicht, wenn sie opake Partikel, Verfärbungen oder Schwebstoffe aufweist.
5. Verabreichen Sie die Infusionslösung über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde. Nach Verdünnung im Infusionsbeutel soll die Infusion innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein.
6. Verwenden Sie nur ein Infusionsset mit einem sterilen, nicht pyrogenen *In-line*-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,2 Mikrometer).
7. Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1872/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12 Dezember 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml.

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml.

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer murinen Myelomzelllinie produziert wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jedes Dosiervolumen enthält 0,02 mg Polysorbat 80, entsprechend 0,02 mg pro 45-mg-Dosis.

Jedes Dosiervolumen enthält 0,05 mg Polysorbat 80, entsprechend 0,04 mg pro 90-mg-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (injektionslösung)

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (injektionslösung)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis

IMULDOSA ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

IMULDOSA ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriatische Arthritis (PsA)

IMULDOSA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend gewesen ist (siehe Abschnitt 5.1).

Morbus Crohn

IMULDOSA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

IMULDOSA ist für die Anwendung unter der Anleitung und Überwachung eines in Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die IMULDOSA indiziert ist, erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

Plaque-Psoriasis

Es wird eine initiale Dosis von 45 mg IMULDOSA, die subkutan verabreicht wird, empfohlen, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen.

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg

Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg beträgt die initiale Dosis 90 mg, die subkutan verabreicht wird, gefolgt von einer 90-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Bei diesen Patienten haben sich auch 45 mg als wirksam erwiesen. 90 mg führten jedoch zu einer besseren Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.1, Tabelle 3).

Psoriatische Arthritis (PsA)

Es wird eine initiale Dosis von 45 mg IMULDOSA, die subkutan verabreicht wird, empfohlen, gefolgt von einer 45-mg-Dosis 4 Wochen später und dann alle 12 Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden.

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Ustekinumab wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab bei Kindern unter 6 Jahren mit Psoriasis oder bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit psoriatischer Arthritis sind bisher noch nicht erwiesen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren

Die empfohlenen IMULDOSA-Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht über 60 kg sind in Tabelle 1 dargestellt. IMULDOSA sollte in Woche 0 und 4 und dann alle 12 Wochen verabreicht werden.

Tabelle 1 Empfohlene IMULDOSA-Dosen bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis
< 60 kg*	-
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg
* IMULDOSA ist nicht für Patienten verfügbar, die weniger als die volle 45-mg-Dosis benötigen. Wenn eine alternative Dosis erforderlich ist, sollten andere Ustekinumab-Präparate angewendet werden, die diese Möglichkeit bieten.	

Es gibt keine Dosierungsform von IMULDOSA, die eine gewichtsbasierte Dosierung bei Kindern und Jugendlichen unter 60 kg ermöglicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg sollte eine genaue Dosierung auf mg/kg-Basis mit einem anderen Ustekinumab-Präparat erfolgen. Die 45-mg-Injektionslösung in Durchstechflaschen ermöglicht eine gewichtsbasierte Dosierung.

Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Morbus Crohn

Bei diesem Behandlungsregime wird die erste IMULDOSA-Dosis intravenös verabreicht. Zur Dosierung des intravenösen Dosierungsschemas siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die erste subkutane Verabreichung von 90 mg IMULDOSA soll 8 Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgen. Anschließend wird eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen.

Patienten, die 8 Wochen nach der ersten subkutanen Dosis unzureichend angesprochen haben, können zu diesem Zeitpunkt eine zweite subkutane Dosis erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Basierend auf der klinischen Beurteilung können die Patienten anschließend alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die bis Woche 16 nach der intravenösen Induktionsdosis oder 16 Wochen nach dem Wechsel auf eine Erhaltungsdosierung alle 8 Wochen keinen Hinweis auf einen therapeutischen Nutzen zeigen, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Immunmodulatoren und/oder Corticosteroide können während der Behandlung mit IMULDOSA weiter angewendet werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit IMULDOSA angesprochen haben, können Corticosteroide in Übereinstimmung mit dem Therapiestandard reduziert oder abgesetzt werden.

Bei Morbus Crohn ist nach einer Unterbrechung der Therapie eine Wiederaufnahme mit subkutaner Dosierung alle 8 Wochen sicher und wirksam.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Ustekinumab wurde bisher in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab zur Behandlung des Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IMULDOSA 45-mg- und 90-mg-Fertigspritzen sind nur zur subkutanen Injektion bestimmt. Wenn möglich, sollen die Bereiche der Haut, die eine Psoriasis aufweisen, als Injektionsstellen vermieden werden.

Nach einer sachgemäßen Schulung in subkutaner Injektionstechnik können Patienten oder ihre Betreuungspersonen IMULDOSA injizieren, wenn der behandelnde Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine angemessene Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten oder ihre Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, die verordnete Menge IMULDOSA gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren. Umfassende Anweisungen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage angegeben.

Hinweise zur Vorbereitung und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose; siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Ustekinumab kann unter Umständen das Risiko von Infektionen erhöhen und latente Infektionen reaktivieren. In klinischen Studien und bei Psoriasis-Patienten in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die Ustekinumab erhielten, schwerwiegende bakterielle Infektionen, Pilz- und Virusinfektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen, darunter die Reaktivierung einer Tuberkulose, andere opportunistische bakterielle Infektionen (einschließlich atypische Mykobakterieninfektion, Listerienmeningitis, Legionellenpneumonie und Nokardiose), opportunistische Pilzinfektionen, opportunistische Virusinfektionen (einschließlich durch Herpes simplex 2 verursachte Enzephalitis) und parasitäre Infektionen (einschließlich okuläre Toxoplasmose), wurden bei mit Ustekinumab behandelten Patienten gemeldet.

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

Vor Beginn der Behandlung mit IMULDOSA sollen Patienten auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden. IMULDOSA darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion muss vor Beginn der Behandlung mit IMULDOSA eingeleitet werden. Eine Anti-Tuberkulosetherapie soll auch bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen ein angemessener Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden kann, vor Behandlungsbeginn von IMULDOSA in Betracht gezogen werden. Patienten, die IMULDOSA erhalten, müssen während und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden.

Patienten sollen angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion

entwickelt, muss der Patient engmaschig überwacht werden und IMULDOSA darf vor Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Maligne Tumoren

Immunsuppressiva wie Ustekinumab haben das Potenzial, das Risiko von malignen Tumoren zu erhöhen. Einige Patienten, die Ustekinumab in klinischen Studien erhielten, sowie Psoriasis-Patienten, die Ustekinumab in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung erhielten, entwickelten kutane und nicht kutane maligne Tumoren (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Malignität kann bei Psoriasis-Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung mit anderen Biologika behandelt wurden, höher sein.

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit malignen Tumoren in der Vorgeschichte eingeschlossen waren oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, die einen malignen Tumor entwickelten, während sie Ustekinumab erhielten. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine Anwendung von IMULDOSA bei diesen Patienten in Erwägung gezogen wird.

Alle Patienten, besonders diejenigen über 60 Jahre sowie Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie oder PUVA-Behandlung in der Anamnese, sollten hinsichtlich des Auftretens von Hautkrebs überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen

Systemisch

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

Respiratorisch

Nach Markteinführung wurden Fälle allergischer Alveolitis, eosinophiler Pneumonie und nicht-infektiöser organisierender Pneumonie während der Anwendung von Ustekinumab berichtet. Klinische Bilder umfassten Husten, Dyspnoe und interstitielle Infiltrate nach der Anwendung von einer bis drei Dosen. Zu den schwerwiegenden Folgen gehörten respiratorische Insuffizienz und Verlängerung des Krankenhausaufenthalts. Besserung wurde nach Absetzen von Ustekinumab und in einigen Fällen auch nach Verabreichung von Corticosteroiden berichtet. Wenn eine Infektion ausgeschlossen und die Diagnose bestätigt wurde, sollte Ustekinumab abgesetzt und die entsprechende Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt und zerebrovaskulärer Insult, wurden bei Psoriasis-Patienten, die Ustekinumab erhielten, in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung beobachtet. Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Ustekinumab regelmäßig überprüft werden.

Impfungen

Es wird nicht empfohlen, Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe (wie *Bacillus Calmette Guérin* (BCG)) gleichzeitig mit IMULDOSA zu verabreichen. Mit Patienten, die kurz vorher Lebendvirus- oder Lebendbakterienimpfstoffe erhalten hatten, wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Zur sekundären Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Ustekinumab erhalten, liegen keine Daten vor. Vor einer Impfung mit Lebendviren oder lebenden Bakterien muss die Behandlung mit IMULDOSA nach der letzten Dosis für mindestens 15 Wochen unterbrochen gewesen sein und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren Information und Anleitung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollen die verordnenden Ärzte die Fachinformationen der spezifischen Impfstoffe hinzuziehen.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht mehr nachweisbar sind.

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

Eine Langzeitbehandlung mit Ustekinumab unterdrückt nicht die humorale Immunantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- oder Tetanusimpfstoffe (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Therapie mit Immunsuppressiva

In den Psoriasis-Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, nicht untersucht. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. Wird die gleichzeitige Anwendung von anderen Immunsuppressiva und IMULDOSA oder ein Wechsel von anderen biologischen Immunsuppressiva in Erwägung gezogen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Immuntherapie

Ustekinumab wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Immuntherapie gegen eine Allergie unterzogen haben. Ob Ustekinumab einen Einfluss auf eine Allergie-Immuntherapie hat, ist nicht bekannt.

Schwerwiegende Hautreaktionen

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

Lupusbedingte Erkrankungen

Bei mit Ustekinumab behandelten Patienten wurden Fälle lupusbedingter Erkrankungen gemeldet, darunter kutaner Lupus erythematoses und Lupus-ähnliches Syndrom. Wenn Läsionen auftreten, insbesondere an sonnenexponierten Hautstellen oder zusammen mit einer Arthralgie, soll der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen. Wenn die Diagnose einer lupusbedingten Erkrankung bestätigt wird, soll Ustekinumab abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten ab 65 Jahren, die Ustekinumab erhielten, wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten in klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Die Anzahl der Patienten ab 65 Jahren ist jedoch nicht ausreichend, um feststellen zu können, ob sie im Vergleich zu jüngeren Patienten anders reagieren. Da es in der älteren Bevölkerung generell eine höhere Inzidenz von Infektionen gibt, ist bei der Behandlung von älteren Patienten Vorsicht geboten.

Polysorbatgehalt

IMULDOSA enthält 0,02 mg Polysorbat 80 pro Dosiervolumen, entsprechend 0,02 mg pro 45-mg-Dosis.

IMULDOSA enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro Dosiervolumen, entsprechend 0,4 mg pro 90-mg-Dosis.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollen nicht zusammen mit IMULDOSA gegeben werden.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die *in utero* gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht mehr nachweisbar sind.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt. In den populationspharmakokinetischen Analysen der Phase-3-Studien wurden die Auswirkungen der am häufigsten gleichzeitig bei Patienten mit Psoriasis angewendeten Arzneimittel (einschließlich Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Metformin, Atorvastatin, Levothyroxin) auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln. Grundlage dieser Analyse war, dass mindestens 100 Patienten (> 5 % der untersuchten Population) über mindestens 90 % der Studiendauer gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden. Die Pharmakokinetik von Ustekinumab wurde nicht beeinflusst durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), 6-Mercaptopurin, Azathioprin und oralen Corticosteroiden bei Patienten mit psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Ustekinumab nicht beeinflusst durch eine vorherige TNF α -Antagonisten-Exposition bei Patienten mit psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn.

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie deuten nicht darauf hin, dass bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

In den Psoriasis-Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, nicht untersucht. In den Studien zur psoriatischen Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen. In den Studien zu Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 15 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten aus einer moderaten Anzahl prospektiv erfasster Schwangerschaften nach Ustekinumab-Exposition mit bekanntem Ausgang, darunter mehr als 450 Schwangerschaften, bei denen die Exposition während des ersten Trimesters erfolgte, deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko schwerer kongenitaler Fehlbildungen beim Neugeborenen hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Die verfügbaren klinischen Erfahrungen sind jedoch begrenzt. Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von IMULDOSA während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

Ustekinumab ist plazentagängig und wurde im Serum von Säuglingen nach der Entbindung von Patientinnen nachgewiesen, die während der Schwangerschaft mit Ustekinumab behandelt wurden. Die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt, jedoch kann das Infektionsrisiko bei Säuglingen, die in utero gegenüber Ustekinumab exponiert waren, nach der Geburt erhöht sein.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. der BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die in utero gegenüber Ustekinumab exponiert waren, wird in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt oder solange nicht empfohlen, bis die Ustekinumab-Serumspiegel bei Säuglingen nicht mehr nachweisbar sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn es einen eindeutigen klinischen Nutzen für den betroffenen Säugling gibt, kann die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, wenn die Ustekinumab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar sind.

Stillzeit

Begrenzte Daten aus der veröffentlichten Literatur deuten darauf hin, dass Ustekinumab beim Menschen in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit IMULDOSA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der IMULDOSA-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 5 %) in den kontrollierten Phasen der klinischen Studien mit Ustekinumab zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn bei Erwachsenen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die meisten wurden als leicht eingestuft und erforderten keinen Abbruch der Studienmedikation. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Ustekinumab berichtet wurden, waren schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen Daten zur Sicherheit geben die Ustekinumab-Exposition bei Erwachsenen in 14 Phase-2- und Phase-3-Studien mit 6 709 Patienten (4 135 mit Psoriasis und/oder psoriatischer Arthritis und 1 749 mit Morbus Crohn) wieder. Diese umfassen Ustekinumab-Expositionen in den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien über mindestens 6 Monate oder 1 Jahr (4 577 bzw. 3 253 Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn) und Expositionen über mindestens 4 oder 5 Jahre (1 482 bzw. 838 Patienten mit Psoriasis).

Tabelle 2 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn bei Erwachsenen sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, auf. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Anwendung der folgenden Kategorien klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis Gelegentlich: Zellulitis, dentale Infektionen, Herpes zoster, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der oberen Atemwege, vulvovaginale Pilzinfektion
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Ausschlag, Urtikaria) Selten: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen Gelegentlich: Facialisparesie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Oropharyngeale Schmerzen Gelegentlich: Nasenverstopfung Selten: Allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonie Sehr selten: Organisierende Pneumonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig: Pruritus Gelegentlich: Pustulöse Psoriasis, Exfoliation der Haut, Akne Selten: Exfoliative Dermatitis (Erythrodermie), Hypersensitivitätsvaskulitis Sehr selten: Bullöses Pemphigoid, kutaner Lupus erythematoses
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie Sehr selten: Lupus-ähnliches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Ermüdung/Fatigue, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle Gelegentlich: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämorrhagie, Hämatom, Verhärtung, Schwellung und Pruritus), Asthenie

* Siehe Abschnitt 4.4, Systemische und respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn waren die Infektionsrate und Rate schwerwiegender Infektionen bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der placebokontrollierten

Phase dieser klinischen Studien betrug die Infektionsrate 1,36 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und 1,34 bei den mit Placebo behandelten Patienten. Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 0,03 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (30 schwerwiegende Infektionen in 930 Patientenbeobachtungsjahren) und 0,03 bei den mit Placebo behandelten Patienten (15 schwerwiegende Infektionen in 434 Patientenbeobachtungsjahren) auf (siehe Abschnitt 4.4).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn, die 11 581 Expositionsjahren bei 6 709 Patienten entsprachen, betrug die mediane Beobachtungszeit 1,0 Jahre: 1,1 Jahre für die Studien zu psoriatischen Erkrankungen und 0,6 Jahre für die Studien zu Morbus Crohn. Die Infektionsrate betrug 0,91 pro Patientenbeobachtungsjahr und die Rate schwerwiegender Infektionen 0,02 pro Patientenbeobachtungsjahr bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (199 schwerwiegende Infektionen in 11 581 Patientenbeobachtungsjahren). Die berichteten schwerwiegenden Infektionen umfassten Pneumonie, Analabszess, Zellulitis, Divertikulitis, Gastroenteritis und Virusinfektionen.

In klinischen Studien entwickelten Patienten mit latenter Tuberkulose, die gleichzeitig mit Isoniazid behandelt wurden, keine Tuberkulose.

Maligne Tumoren

In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn betrug die Inzidenz maligner Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, 0,11 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (1 Patient in 929 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,23 bei den mit Placebo behandelten Patienten (1 Patient in 434 Patientenbeobachtungsjahren). Die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs betrug 0,43 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten (4 Patienten in 929 Patientenbeobachtungsjahren) im Vergleich zu 0,46 bei den mit Placebo behandelten Patienten (2 Patienten in 433 Patientenbeobachtungsjahren).

In den kontrollierten und nicht-kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn, die 11 561 Expositionsjahren bei 6 709 Patienten entsprachen, betrug die mediane Beobachtungszeit 1,0 Jahre: 1,1 Jahre bei den Studien zu psoriatischen Erkrankungen und 0,6 Jahre bei den Studien zu Morbus Crohn. Maligne Tumore, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, wurden bei 62 Patienten in 11 561 Patientenbeobachtungsjahren berichtet (Inzidenz von 0,54 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten). Die Inzidenz der malignen Tumore, die bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten erfasst wurden, war mit der Inzidenz vergleichbar, die in der Normalbevölkerung erwartet wird (standardisiertes Inzidenzverhältnis = 0,93 [95 %-Konfidenzintervall: 0,71; 1,20] um Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit bereinigt). Die am häufigsten beobachteten malignen Tumore, nicht-melanozytärer Hautkrebs ausgenommen, waren Prostatakrebs, Kolorektalkrebs, Melanom und Brustkrebs. Bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten betrug die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs 0,49 pro 100 Patientenbeobachtungsjahre (56 Patienten in 11 545 Patientenbeobachtungsjahren). Das Verhältnis von Patienten mit Basalzell- zu Plattenepithelkarzinomen (3:1) ist mit dem in der Normalbevölkerung erwarteten Verhältnis vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen

In den kontrollierten Phasen der klinischen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis mit Ustekinumab wurden Ausschlag und Urtikaria jeweils bei < 1 % der Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis

Die Sicherheit von Ustekinumab wurde in zwei Phase-3-Studien mit Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. In der ersten Studie wurden 110 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren bis zu 60 Wochen lang und in der zweiten Studie wurden 44 Patienten zwischen 6 und 11 Jahren für bis zu 56 Wochen behandelt. Die berichteten unerwünschten Ereignisse in diesen beiden Studien mit Sicherheitsdaten für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr waren im Allgemeinen

denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren. ATC-Code: L04AC05.

IMULDOSA ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht.

Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wirkmechanismus

Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es p40 daran hindert, an das IL-12R β 1-Rezeptorprotein, das auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird, zu binden. Ustekinumab kann nicht an IL-12 oder IL-23 binden, das bereits an IL-12R β 1-Zelloberflächenrezeptoren gebunden ist. Daher trägt Ustekinumab wahrscheinlich nicht zur Komplement- oder Antikörper-vermittelten Zytotoxizität der Zellen mit IL-12- und/oder IL-23-Rezeptoren bei. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, die von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen, wie Makrophagen und dendritischen Zellen, sezerniert werden. Beide Zytokine wirken an Immunfunktionen mit: IL-12 stimuliert natürliche Killerzellen (NK) und vermittelt die Differenzierung von CD4⁺ T-Zellen zum Phänotyp T-Helferzelle 1 (Th1), IL-23 induziert den T-Helfer-17(Th17)-Pfad. Eine anomale IL-12- und IL-23-Regulierung wurde mit immunvermittelten Krankheiten wie Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn assoziiert.

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

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

Immunisierung

Während der Verlängerungsphase der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) zeigten die über mindestens 3,5 Jahre mit Ustekinumab behandelten erwachsenen Patienten eine ähnliche Antikörperantwort auf Pneumokokken-Polysaccharid- und Tetanus-Impfstoffe wie die nicht systemisch behandelten Psoriasispatienten in der Kontrollgruppe. Bei den mit Ustekinumab behandelten erwachsenen Patienten und der Kontrollgruppe war der Anteil der Patienten, der protektive Antipneumokokken- und Antitetanus-Antikörper entwickelte, vergleichbar. Auch die Antikörpertiter waren bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten und der Kontrollgruppe vergleichbar.

Klinische Wirksamkeit

Plaque-Psoriasis (Erwachsene)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien mit 1 996 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die Kandidaten für eine Phototherapie oder eine systemische Therapie waren, untersucht. Zusätzlich wurden in einer randomisierten, Studienarzt-verblindeten, aktiv kontrollierten Studie Ustekinumab und Etanercept bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen, bei denen unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen Ciclosporin, MTX oder PUVA vorlagen.

In der Psoriasis-Studie 1 (PHOENIX 1) wurden 766 Patienten ausgewertet. 53 % dieser Patienten sprachen entweder auf eine andere systemische Therapie nicht an, vertrugen diese nicht, oder es bestand eine Kontraindikation. Die Ustekinumab randomisiert zugeordneten Patienten erhielten eine 45-mg- oder 90-mg-Dosis in Woche 0 und 4, gefolgt von der gleichen Dosis alle 12 Wochen. Patienten, die in Woche 0 und 4 randomisiert Placebo erhielten, wechselten zu Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg) in Woche 12 und 16, gefolgt von einer Dosisgabe alle 12 Wochen. Ursprünglich Ustekinumab randomisiert zugeordnete Patienten, die sowohl in Woche 28 als auch 40 ein Ansprechen von 75 im *Psoriasis Area and Severity Index* erreichten (PASI-Verbesserung von mindestens 75 % gegenüber dem Ausgangswert), wurden re-randomisiert und erhielten entweder Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo (d. h. Aussetzen der Therapie). Patienten, die in Woche 40 re-randomisiert Placebo zugeordnet worden waren, begannen erneut mit Ustekinumab mit dem ursprünglichen Dosierungsschema, wenn ein mindestens 50 %iger Verlust der in Woche 40 erreichten PASI-Verbesserung eintrat. Alle Patienten wurden bis zu 76 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation nachbeobachtet.

In der Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2) wurden 1 230 Patienten ausgewertet. 61 % dieser Patienten sprachen entweder auf eine andere systemische Therapie nicht an, vertrugen diese nicht, oder es bestand eine Kontraindikation. Die Ustekinumab randomisiert zugeordneten Patienten erhielten eine 45-mg- oder 90-mg-Dosis in Woche 0 und 4, gefolgt von einer zusätzlichen Dosis nach 16 Wochen. Patienten, die in Woche 0 und 4 randomisiert Placebo erhielten, wechselten in Woche 12 und 16 zu Ustekinumab (entweder 45 mg oder 90 mg). Alle Patienten wurden bis zu 52 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation nachbeobachtet.

In der Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT) wurden 903 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ausgewertet, die auf andere systemische Therapien unzureichend ansprachen, diese nicht vertrugen oder eine Kontraindikation aufwiesen. Die Studie verglich die Wirksamkeit von Ustekinumab mit Etanercept und untersuchte die Sicherheit von Ustekinumab und Etanercept. Während des 12-wöchigen, aktiv kontrollierten Teils der Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept, 45 mg Ustekinumab in den Wochen 0 und 4 oder 90 mg Ustekinumab in den Wochen 0 und 4.

In den Psoriasis-Studien 1 und 2 stimmten die Krankheitsmerkmale bei Studienbeginn generell in allen Behandlungsgruppen überein, mit einem medianen PASI-Ausgangsscore von 17 bis 18, einer medianen Ausgangs-*Body-Surface-Area* (BSA, Körperoberfläche) ≥ 20 und einem medianen *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zwischen 10 und 12. Annähernd ein Drittel (Psoriasis-Studie 1) und ein Viertel (Psoriasis-Studie 2) der Studienteilnehmer hatten eine psoriatische Arthritis (PsA). Eine ähnliche Krankheitschwere wurde auch in der Psoriasis-Studie 3 beobachtet.

Primärer Endpunkt in diesen Studien war der Anteil der Patienten, der ein PASI-75-Ansprechen von Studienbeginn bis Woche 12 erzielte (siehe Tabellen 3 und 4).

Tabelle 3 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Psoriasis-Studie 1 (PHOENIX 1) und Psoriasis-Studie 2 (PHOENIX 2)

	Woche 12 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)			Woche 28 3 Dosen (Woche 0, Woche 4 und Woche 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis-Studie 1					
Anzahl der randomisierten Patienten	255	255	256	250	243
PASI-50-Ansprechen n (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
nach PGA ^b abgeheilt oder minimal n (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI-75-Ansprechen n (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Anzahl der Patienten > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI-75-Ansprechen n (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Psoriasis-Studie 2					
Anzahl der randomisierten Patienten	410	409	411	397	400
PASI-50-Ansprechen n (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
nach PGA ^b abgeheilt oder minimal n (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI-75-Ansprechen n (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Anzahl der Patienten > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI-75-Ansprechen n (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

^a p < 0,001 für 45 mg oder 90 mg Ustekinumab im Vergleich zu Placebo (PBO).

^b PGA = Globale Beurteilung durch den Arzt (*Physician Global Assessment*)

Tabelle 4 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Woche 12 in Psoriasis-Studie 3 (ACCEPT)

	Psoriasis-Studie 3		
	Etanercept 24 Dosen (50 mg zweimal in der Woche)	Ustekinumab 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)	
		45 mg	90 mg
Anzahl der randomisierten Patienten	347	209	347
PASI-50-Ansprechen n (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
PASI-75-Ansprechen n (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a

	Psoriasis-Studie 3		
	Etanercept 24 Dosen (50 mg zweimal in der Woche)	Ustekinumab 2 Dosen (Woche 0 und Woche 4)	
		45 mg	90 mg
PASI-90-Ansprechen n (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
nach PGA abgeheilt oder minimal n (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	251	151	244
PASI-75-Ansprechen n (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Anzahl der Patienten > 100 kg	96	58	103
PASI-75-Ansprechen n (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a p < 0,001 für 45 mg oder 90 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept.

^b p = 0,012 für 45 mg Ustekinumab im Vergleich zu Etanercept.

In der Psoriasis-Studie 1 war die Aufrechterhaltung des PASI 75 bei kontinuierlicher Behandlung dem Absetzen der Behandlung signifikant überlegen (p < 0,001). Bei jeder Ustekinumab-Dosis wurden ähnliche Ergebnisse gesehen. Nach 1 Jahr (Woche 52) waren 89 % der Patienten, die in die Erhaltungstherapie re-randomisiert wurden, im Vergleich zu 63 % der Patienten, die in den Placebo-Arm re-randomisiert wurden (Absetzen der Behandlung), PASI-75-Responder (p < 0,001). Nach 18 Monaten (Woche 76) waren 84 % der Patienten, die in die Erhaltungstherapie re-randomisiert wurden, PASI-75-Responder im Vergleich zu 19 % der Patienten, die re-randomisiert Placebo erhalten hatten (Absetzen der Behandlung). Nach 3 Jahren (Woche 148) waren 82 % der in die Erhaltungstherapie re-randomisierten Patienten PASI-75-Responder. Nach 5 Jahren (Woche 244) waren 80 % der in die Erhaltungstherapie re-randomisierten Patienten PASI-75-Responder.

Von den Patienten, die re-randomisiert Placebo erhielten und die nach einem Verlust von ≥ 50 % der PASI-Verbesserung wieder mit ihrem ursprünglichen Ustekinumab-Behandlungsregime begannen, erlangten 85 % innerhalb von 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Therapie ein PASI-75-Ansprechen.

In der Psoriasis-Studie 1 zeigten sich im Vergleich zu Placebo in Woche 2 und Woche 12 in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe im DLQI signifikant größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert. Die Verbesserung hielt bis Woche 28 an. In der Psoriasis-Studie 2 wurden in Woche 4 und 12 ähnlich signifikante Verbesserungen beobachtet, die bis Woche 24 anhielten. In der Psoriasis-Studie 1 waren in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe Verbesserungen der Nagel-Psoriasis (*Nail Psoriasis Severity Index*), der SF-36-Summscores der körperlichen und mentalen Komponente und dem mit der visuellen Analog-Skala (VAS) gemessenen Juckreiz im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant. In der Psoriasis-Studie 2 waren die Werte in der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) und im *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) in jeder Ustekinumab-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant besser.

Psoriatische Arthritis (PsA) (Erwachsene)

Es wurde gezeigt, dass Ustekinumab die Anzeichen und Symptome, die körperliche Funktionsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA verbessert sowie die Progressionsrate der Schädigung der peripheren Gelenke reduziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studien mit 927 Patienten mit aktiver PsA (≥ 5 geschwollene Gelenke und ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke) trotz Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) oder krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) untersucht. Die PsA-Diagnose bestand bei den Patienten dieser Studien seit mindestens 6 Monaten. Es wurden Patienten mit allen PsA-Subtypen eingeschlossen, einschließlich solche mit polyartikulärer Arthritis ohne Nachweis von Rheumaknoten (39 %), Spondylitis mit peripherer Arthritis (28 %), asymmetrischer peripherer Arthritis (21 %), distaler interphalangealer Beteiligung (12 %) sowie Arthritis mutilans (0,5 %). Über 70 % bzw. 40 % der Patienten in beiden Studien hatten bei Studienbeginn eine Enthesitis bzw. Dactylitis. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Ustekinumab 45 mg, 90 mg oder

Placebo subkutan in Woche 0 und 4 zugewiesen, gefolgt von einer Dosierung alle 12 Wochen. Annähernd 50 % der Patienten setzten die Behandlung unter stabil bleibenden MTX-Dosen (≤ 25 mg/Woche) fort.

In der PsA-Studie 1 (PSUMMIT I) und der PsA-Studie 2 (PSUMMIT II) waren 80 % bzw. 86 % der Patienten mit DMARDs vorbehandelt. In Studie 1 war eine Vorbehandlung mit Tumornekrose-Faktor-(TNF) α -Inhibitoren nicht zulässig. In Studie 2 war die Mehrzahl der Patienten (58 %, n = 180) mit einem oder mehreren TNF α -Inhibitoren vorbehandelt, von denen über 70 % ihre Anti-TNF α -Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgebrochen hatten.

Anzeichen und Symptome

Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Ustekinumab in Woche 24 zu signifikanten Verbesserungen bei den Messungen der Krankheitsaktivität. Primärer Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 24 ein Ansprechen gemäß den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) von 20 erzielten. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 Anzahl der Patienten, die in den Psoriasis-Arthritis-Studien 1 (PSUMMIT I) und 2 (PSUMMIT II) in Woche 24 ein klinisches Ansprechen erreichten

	Psoriasis-Arthritis-Studie 1			Psoriasis-Arthritis-Studie 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Anzahl der randomisierten Patienten	206	205	204	104	103	105
ACR-20-Ansprechen, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
ACR-50-Ansprechen, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
ACR-70-Ansprechen, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
<i>Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI-75-Ansprechen, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
PASI-90-Ansprechen, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Kombiniertes PASI-75- und ACR-20-Ansprechen, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
Anzahl der Patienten ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR-20-Ansprechen, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI-75-Ansprechen, n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Anzahl der Patienten > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR-20-Ansprechen, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
<i>Anzahl der Patienten mit ≥ 3 % BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI-75-Ansprechen, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

	Psoriasis-Arthritis-Studie 1			Psoriasis-Arthritis-Studie 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS (nicht signifikant)

^d Anzahl der Patienten mit psoriatischer Hautbeteiligung von ≥ 3 % BSA (*Body Surface Area*, Körperoberfläche) bei Aufnahme

Das ACR-20-, -50- und -70-Ansprechen verbesserte sich fortlaufend und wurde bis zur Woche 52 (PsA-Studien 1 und 2) bzw. Woche 100 (PsA-Studie 1) aufrechterhalten. In der PsA-Studie 1 wurde in Woche 100 unter 45 mg bzw. 90 mg ein ACR-20-Ansprechen von 57 % bzw. 64 % erreicht. In der PsA-Studie 2 wurde in Woche 52 unter 45 mg bzw. 90 mg ein ACR-20-Ansprechen von 47 % bzw. 48 % erreicht.

Auch der Anteil der Patienten, der ein Ansprechen nach den modifizierten *PsA Response Criteria* (PsARC) erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo signifikant größer. Das PsARC-Ansprechen wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten. Ein größerer Anteil der mit Ustekinumab behandelten Patienten, die Spondylitis mit peripherer Arthritis als primären Befund hatten, zeigte in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung des *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI-) Scores um 50 bzw. 70 %.

Das in den Ustekinumab-Behandlungsgruppen beobachtete Ansprechen war bei den Patienten mit oder ohne begleitendes MTX ähnlich und wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten. In Woche 24 erzielten mit TNF α -Inhibitoren vorbehandelte Patienten, die Ustekinumab erhielten, ein besseres Ansprechen als Patienten, die Placebo erhielten (das ACR-20-Ansprechen in Woche 24 betrug 37 % bzw. 34 % unter 45 mg bzw. 90 mg im Vergleich zu 15 % unter Placebo; p < 0,05). Das Ansprechen wurde bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

Bei Patienten mit Enthesitis und/oder Daktylitis bei Aufnahme wurde in der PsA-Studie 1 in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Enthesitis- und Daktylitis-Scores beobachtet. In der PsA-Studie 2 wurde in Woche 24 in der 90-mg-Ustekinumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des Enthesitis-Scores und eine numerische Verbesserung des Daktylitis-Scores (statistisch nicht signifikant) beobachtet. Die Verbesserungen des Enthesitis und Daktylitis-Scores wurden bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten.

Radiologisches Ansprechen

Die strukturellen Schäden in Händen und Füßen wurden als Veränderung gegenüber dem Ausgangsbefund des *van-der-Heijde-Sharp*-Gesamtscores (vdH-S-Score), der für PsA durch Hinzufügen der distalen interphalangealen Gelenke modifiziert wurde, bewertet. Es wurde eine präspezifizierte, integrierte Analyse durchgeführt, die die Daten von 927 Studienteilnehmern aus den PsA-Studien 1 und 2 umfasste. Ustekinumab zeigte im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Rückgang der Progressionsrate der strukturellen Schäden, gemessen als Veränderung des modifizierten vdH-S-Gesamtscores von Studienbeginn bis Woche 24 (der mittlere Score \pm SD betrug $0,97 \pm 3,85$ in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu $0,40 \pm 2,11$ bzw. $0,39 \pm 2,40$ in den Ustekinumab-45-mg- (p < 0,05) bzw. -90-mg-Gruppen (p < 0,001)). Dieser Effekt wurde durch die PsA-Studie 1 beeinflusst. Die Wirkung gilt, unabhängig von einer begleitenden MTX-Anwendung, als bewiesen und wurde bis einschließlich Woche 52 (integrierte Analyse) bzw. 100 (PsA-Studie 1) aufrechterhalten.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit Ustekinumab behandelte Patienten zeigten in Woche 24 gemäß Bewertung mit dem *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI) eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch bedeutsame Verbesserung von $\geq 0,3$ gegenüber dem Ausgangswert des HAQ-DI erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserung der HAQ-DI-Scores gegenüber dem Ausgangsbefund wurde bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten.

Im Vergleich zu Placebo gab es in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 eine signifikante Verbesserung der DLQI-Scores, die bis einschließlich Woche 52 bzw. 100 aufrechterhalten wurden. In der PsA-Studie 2 gab es in den Ustekinumab-Gruppen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F-) Scores. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch signifikante Verbesserung bezüglich Fatigue (4 Punkte im FACIT-F) erzielte, war in den Ustekinumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant größer. Die Verbesserungen der FACIT-Scores wurden bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ustekinumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse mit juveniler idiopathischer Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Es konnte gezeigt werden, dass Ustekinumab die Anzeichen und Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren verbessert.

Jugendliche Patienten (12-17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit 110 pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht (CADMUS). Die Patienten erhielten randomisiert in Woche 0 und 4 und dann alle 12 Wochen entweder Placebo (n = 37), die empfohlene Ustekinumabdosis (siehe Abschnitt 4.2; n = 36) oder die Hälfte der empfohlenen Ustekinumabdosis (n = 37) jeweils als subkutane Injektion. In Woche 12 wurden die Patienten, die Placebo erhielten, auf eine Behandlung mit Ustekinumab umgestellt.

Für die Studie waren diejenigen Patienten geeignet, die einen PASI von ≥ 12 , einen PGA-Score von ≥ 3 und eine betroffene Körperoberfläche (*Body Surface Area*) von mindestens 10 % hatten und für die eine systemische Therapie oder Phototherapie indiziert war. Etwa 60 % der Patienten hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Etwa 11 % der Patienten hatten zuvor Biologika erhalten.

Primärer Endpunkt war derjenige Anteil der Patienten, der in Woche 12 einen PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) erreichte. Zu den sekundären Endpunkten gehörten eine PASI-Verbesserung um 75 % (PASI 75) und 90 % (PASI 90), eine Änderung des *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) und eine Änderung des *Pediatric-Quality-of-Life-Inventory* (PedsQL-) Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert jeweils in Woche 12. In Woche 12 zeigten die mit Ustekinumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Psoriasis und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 6).

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen nach Erstanwendung der Studienmedikation bezüglich der Wirksamkeit nachbeobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) und PASI 75 zeigte Unterschiede zwischen der mit Ustekinumab und der mit Placebo behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Visite nach Studienbeginn in Woche 4; ein Maximum wurde in Woche 12 erreicht. Verbesserungen bezüglich PGA, PASI, CDLQI und PedsQL wurden über den Beobachtungszeitraum bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten (Tabelle 6).

Tabelle 6 Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte in Woche 12 und Woche 52

Pädiatrische Psoriasis-Studie(CADMUS) (Alter 12-17 Jahre)			
	Woche 12		Woche 52
	Placebo	Empfohlene Ustekinumabdosis	Empfohlene Ustekinumabdosis
	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl der randomisierten Patienten	37	36	35
PGA			
PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
PGA-Score erscheinungsfrei (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
PASI			
PASI-75-Ansprechen	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
PASI-90-Ansprechen	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
PASI-100-Ansprechen	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) ^a	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI von 0 oder 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)
PedsQL			
Änderung gegenüber dem Ausgangswert, mittel (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: Der CDLQI ist ein dermatologischer Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkung eines Hautproblems auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Ein CDLQI von 0 oder 1 deutet auf eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität des Kindes hin.

^c p = 0,002

^d PedsQL: Der PedsQL Gesamtscore stellt ein allgemeines Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar, das zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen entwickelt wurde. Für die Placebo-Gruppe in Woche 12, n = 36

^e p = 0,028

Während der placebokontrollierten Studienphase bis einschließlich Woche 12 war die Wirksamkeit beider Dosisgruppen – empfohlene und halbe empfohlene Dosis – hinsichtlich des primären Endpunkts im Allgemeinen vergleichbar (69,4 % bzw. 67,6 %), obwohl es Anzeichen für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei strengeren Effizienzkriterien gab (z. B. PGA erscheinungsfrei (0), PASI 90). Über Woche 12 hinaus war die Wirksamkeit in der Gruppe, die die empfohlene Dosis erhielt, im Allgemeinen höher und anhaltender als in der Gruppe, die die Hälfte der empfohlenen Dosis erhielt und in der häufiger ein moderater Wirksamkeitsverlust gegen Ende jedes 12-wöchigen Dosierungsintervalls beobachtet wurde. Die Sicherheitsprofile waren bei der empfohlenen und der halben empfohlenen Dosis vergleichbar.

Kinder (6–11 Jahre)

Die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in einer offenen, einarmigen, multizentrischen Phase-3-Studie mit 44 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht (CADMUS Jr.). Die Patienten erhielten in den Wochen 0 und 4 und dann alle 12 Wochen die empfohlene Ustekinumabdosis (siehe Abschnitt 4.2; n = 44) als subkutane Injektion.

Für die Studie waren Patienten geeignet, die einen PASI von ≥ 12 , einen PGA-Score von ≥ 3 und eine betroffene BSA von mindestens 10 % hatten und für eine systemische Therapie oder Phototherapie indiziert waren. Etwa 43 % der Patienten hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Etwa 5 % der Patienten hatten zuvor Biologika erhalten.

Der primäre Endpunkt war derjenige Anteil der Patienten, der in Woche 12 einen PGA-Score von erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) erreichte. Zu den sekundären Endpunkten gehörten

eine PASI-Verbesserung um 75 % (PASI 75) und 90 % (PASI 90) und eine Änderung des *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12. In Woche 12 zeigten die mit Ustekinumab behandelten Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer Psoriasis und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 7).

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen nach Erstanwendung der Studienmedikation bezüglich der Wirksamkeit beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem PGA-Score von erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) in Woche 12 betrug 77,3 %. Die Wirksamkeit (definiert als PGA 0 oder 1) wurde bereits bei der ersten Post-Baseline Visite in Woche 4 beobachtet und der Anteil der Studienteilnehmer, die einen PGA-Score von 0 oder 1 erreichten, stieg bis Woche 16 an und blieb dann bis Woche 52 relativ stabil. Die Verbesserungen bezüglich PGA, PASI und CDLQI wurden bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten (Tabelle 7).

Tabelle 7 Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte in Woche 12 und Woche 52

Pädiatrische Psoriasisstudie (CADMUS Jr.) (Alter 6–11 Jahre)		
	Woche 12	Woche 52
	Empfohlene Ustekinumabdosis	Empfohlene Ustekinumabdosis
	n (%)	n (%)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	44	41
PGA		
PGA-Score erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA-Score erscheinungsfrei (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI-75-Ansprechen	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI-90-Ansprechen	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI-100-Ansprechen	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Patienten mit einem Ausgangswert von CDLQI > 1	(n = 39)	(n = 36)
CDLQI von 0 oder 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: Der CDLQI ist ein dermatologischer Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkung eines Hautproblems auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Ein CDLQI von 0 oder 1 deutet auf eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität des Kindes hin.

Morbus Crohn

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* [CDAI]-Score von ≥ 220 und ≤ 450) untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm bestand aus zwei 8-wöchigen Studien zur intravenösen Induktion (UNITI-1 und UNITI-2), gefolgt von einer 44-wöchigen randomisierten Studie zur subkutanen Erhaltungstherapie (IM-UNITI; *randomized withdrawal maintenance study*), was insgesamt einer Therapiedauer von 52 Wochen entspricht.

In die Induktionsstudien waren 1 409 Patienten eingeschlossen (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Der primäre Endpunkt in beiden Induktionsstudien war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte) in Woche 6. Daten zur Wirksamkeit wurden von beiden Studien bis einschließlich Woche 8 erfasst und ausgewertet. Gleichzeitige Gaben von oralen Corticosteroiden, Immunmodulatoren, Aminosalicylaten und Antibiotika waren erlaubt und 75 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eine dieser Medikationen. In beiden Studien erhielten die Patienten in Woche 0 randomisiert eine einmalige intravenöse Gabe entweder entsprechend der empfohlenen auf dem Körpergewicht basierenden Dosis von etwa 6 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), eine Fixdosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo.

Die Patienten in UNITI-1 hatten auf eine oder mehrere vorherige Anti-TNF α -Therapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen. Etwa 48 % der Patienten hatten auf 1 vorherige Anti-TNF α -Therapie und 52 % auf 2 oder 3 vorherige Anti-TNF α -Therapien nicht angesprochen. 29,1 % der Patienten dieser Studie hatten dabei initial unzureichend angesprochen (primäre Non-Responder); 69,4 % hatten ein Ansprechen, das jedoch verloren ging (sekundäre Non-Responder) und 36,4 % hatten die Anti-TNF α -Therapien nicht vertragen.

Die Patienten in UNITI-2 hatten auf mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Corticosteroiden und Immunmodulatoren, nicht angesprochen und waren entweder Anti-TNF α -naiv (68,6 %) oder hatten vorher eine Anti-TNF α -Therapie erhalten und auf diese auch angesprochen (31,4 %).

Sowohl in UNITI-1 als auch UNITI-2 war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen und Remission in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo signifikant größer (Tabelle 8). Klinisches Ansprechen und Remission waren in den mit Ustekinumab behandelten Patienten bereits in Woche 3 signifikant und nahmen bis einschließlich Woche 8 weiter zu. In diesen Induktionsstudien war die Wirksamkeit in der Gruppe mit der auf dem Körpergewicht basierenden Dosis größer und länger anhaltend als in der Gruppe mit der 130-mg-Dosis. Deshalb ist die auf dem Körpergewicht basierende Dosis die empfohlene Dosis für die intravenöse Induktion.

Tabelle 8 Induktion von klinischem Ansprechen und Remission in UNITI-1 und UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo n = 247	Empfohlene Ustekinumab -dosis n = 249	Placebo n = 209	Empfohlene Ustekinumab- dosis n = 209
Klinische Remission, Woche 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinisches Ansprechen (100 Punkte), Woche 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70-Punkte-Ansprechen, Woche 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70-Punkte-Ansprechen, Woche 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150; Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich

70-Punkte-Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Scores um mindestens 70 Punkte

* Anti-TNF α -Therapieversagen

** Versagen der konventionellen Therapien

^a p < 0,001

^b p < 0,01

In der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) wurden 388 Patienten untersucht, die in den Studien UNITI-1 und UNITI-2 in Woche 8 der Induktion mit Ustekinumab ein klinisches Ansprechen (Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte) erreicht hatten. Die Patienten erhielten 44 Wochen lang randomisiert ein subkutanes Erhaltungsregime von entweder 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo (zur empfohlenen Erhaltungsdosierung siehe Abschnitt 4.2).

In Woche 44 war der Anteil der Patienten mit anhaltendem klinischem Ansprechen und Remission in der mit Ustekinumab behandelten Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Aufrechterhaltung von klinischem Ansprechen und Remission in IM-UNITI (Woche 44; 52 Wochen nach Einleitung der Induktionsdosis)

	Placebo*	90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen	90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen
	n = 131[†]	n = 128[†]	n = 129[†]
Klinische Remission	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinisches Ansprechen	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Corticosteroidfreie klinische Remission	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinische Remission bei Patienten, die zu Beginn der Erhaltungstherapie in Remission waren	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
aus Studie CRD3002 (UNITI-2) [§]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
die Anti-TNF α -naiv sind	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
aus Studie CRD3001 (UNITI-1) [¶]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinische Remission ist definiert als CDAI-Score < 150; Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte oder als in klinischer Remission befindlich

* Die Placebo-Gruppe bestand aus Patienten, die auf Ustekinumab angesprochen und zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert Placebo erhalten hatten.

[†] Patienten mit klinischem 100-Punkte-Ansprechen auf Ustekinumab zu Beginn der Erhaltungstherapie

[§] Patienten, die nicht auf die konventionelle Therapie, aber auf die Anti-TNF α -Therapie ansprechen

[¶] Patienten, die Anti-TNF α -refraktär waren/es nicht vertrugen

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominell signifikant (p < 0,05)

In IM-UNITI konnte bei 29 von 129 Patienten das Ansprechen auf Ustekinumab bei einer Behandlung alle 12 Wochen nicht aufrechterhalten werden, sodass erlaubt wurde, die Dosis so anzupassen, dass sie Ustekinumab alle 8 Wochen erhielten. Ein Verlust des Ansprechens war als ein CDAI-Score \geq 220 Punkte und ein Anstieg des CDAI-Score um \geq 100 Punkte gegenüber Studienbeginn definiert. 41,4 % dieser Patienten erreichten 16 Wochen nach der Dosisanpassung eine klinische Remission.

Patienten, die in den UNITI-1- und UNITI-2-Induktionsstudien in Woche 8 auf die Ustekinumab-Induktion klinisch nicht ansprechen (476 Patienten), wurden in den nicht randomisierten Teil der Erhaltungsstudie (IM-UNITI) aufgenommen und erhielten zu diesem Zeitpunkt eine subkutane Injektion mit 90 mg Ustekinumab. Acht Wochen später sprachen 50,5 % dieser Patienten klinisch an und erhielten die Erhaltungsdosen alle 8 Wochen weiter. Von den Patienten mit fortgeführter Erhaltungsdosierung sprach die Mehrzahl in Woche 44 weiterhin an (68,1 %) bzw. erreichte eine Remission (50,2 %). Dies ist vergleichbar mit derjenigen Patientenzahl, die initial auf die Ustekinumab-Induktion angesprochen hatte.

Von den 131 Patienten, die auf die Ustekinumab-Induktion ansprechen und zu Beginn der Erhaltungsstudie in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, ging bei 51 in der Folge das Ansprechen verloren und sie erhielten alle 8 Wochen 90 mg Ustekinumab subkutan. Die Mehrzahl der Patienten, bei denen das Ansprechen verloren ging, nahm die Behandlung mit Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen nach der Induktionsinfusion wieder auf. Von diesen 51 Patienten erreichten 70,6 % 16 Wochen nach Erhalt der ersten subkutanen Ustekinumabdosis ein klinisches Ansprechen und 39,2 % eine klinische Remission.

In der IM-UNITI-Studie durften Patienten, die bis Woche 44 an der Studie teilgenommen hatten, die Behandlung in einer Verlängerung der Studie fortsetzen. Bei den 567 Patienten, die an der Studienverlängerung teilnahmen und mit Ustekinumab behandelt wurden, wurden klinische Remission und Ansprechen bis einschließlich Woche 252 sowohl bei einem TNF-Therapieversagen als auch bei einem Versagen der konventionellen Systemtherapien im Allgemeinen aufrechterhalten.

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei der Fortführung dieser Studie mit bis zu 5 Jahren Behandlung bei Patienten mit Morbus Crohn festgestellt.

Endoskopie

In einer Substudie wurde das endoskopische Erscheinungsbild der Mukosa in 252 Patienten mit einer zu Studienbeginn vorliegenden endoskopischen Bestimmung der Krankheitsaktivität untersucht. Der primäre Endpunkt war die Änderung *des Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD)* von Studienbeginn an - einem zusammengesetzten Score aus dem Vorliegen/der Größe der Ulzerationen, dem Anteil der Mukosaoberfläche, der mit Ulzerationen bedeckt ist, dem Anteil der Mukosaoberfläche, der durch andere Läsionen betroffen ist und dem Vorliegen/der Art von Verengungen/Strikturen über 5 Ileo-Kolonsegmente hinweg. In Woche 8 war die Änderung des SES-CD-Scores nach einer einzigen intravenösen Induktionsdosis in der Ustekinumabgruppe größer (n = 155, mittlere Änderung = -2,8) als in der Placebo-Gruppe (n = 97, mittlere Änderung = -0,7; p = 0,012).

Fistel-Ansprechen

In einer Patientensubgruppe mit sezernierenden Fisteln bei Studienbeginn (8,8 %; n = 26) erreichten 12/15 (80 %) der mit Ustekinumab behandelten Patienten im Verlauf von 44 Wochen ein Fistel-Ansprechen (definiert als ≥ 50 %ige Abnahme der Anzahl der sezernierenden Fisteln gegenüber Studienbeginn in der Induktionsstudie im Vergleich zu 5/11 (45,5 %) bei den Placebo-exponierten Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)* und dem SF-36-Fragebogen bewertet. In Woche 8 zeigten Patienten, die Ustekinumab erhielten, sowohl in UNITI-1 als auch UNITI-2 im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere und klinisch bedeutende Verbesserungen im IBDQ-Gesamtscore und im Gesamtscore der mentalen Komponente des SF-36 sowie im Gesamtscore der körperlichen Komponente des SF-36 in UNITI-2. Diese Verbesserungen wurden im Allgemeinen im Vergleich zu Placebo in der IM-UNITI-Studie bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten bis einschließlich Woche 44 besser aufrechterhalten. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde während der Verlängerung der Studie bis einschließlich Woche 252 generell aufrechterhalten.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Ustekinumab können sich Antikörper gegen Ustekinumab entwickeln, die meist neutralisierend wirken. Die Bildung von Antikörpern gegen Ustekinumab ist sowohl mit einer erhöhten Clearance als auch mit einer verminderten Wirksamkeit von Ustekinumab assoziiert, außer bei Patienten mit Morbus Crohn, bei denen keine verminderte Wirksamkeit beobachtet wurde. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern gegen Ustekinumab und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle festgestellt.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (t_{max}) betrug 8,5 Tage bei gesunden Personen, denen eine Einzeldosis von 90 mg subkutan verabreicht wurde. Bei Patienten mit Psoriasis waren die medianen t_{max} -Werte von Ustekinumab nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von entweder 45 mg oder 90 mg mit denen gesunder Personen vergleichbar.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ustekinumab nach einer einzelnen subkutanen Gabe wurde bei Patienten mit Psoriasis auf 57,2 % geschätzt.

Verteilung

Das mediane Verteilungsvolumen lag in der terminalen Phase (V_z) nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung bei Patienten mit Psoriasis zwischen 57 und 83 ml/kg.

Biotransformation

Der genaue Stoffwechselweg von Ustekinumab ist nicht bekannt.

Elimination

Die mediane systemische Clearance (CL) lag nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung an Patienten mit Psoriasis zwischen 1,99 und 2,34 ml/Tag/kg. Die mediane Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ustekinumab betrug bei Patienten mit Psoriasis, psoriatischer Arthritis oder Morbus Crohn ungefähr 3 Wochen und bewegte sich in allen Studien zu Psoriasis und psoriatischer Arthritis zwischen 15 und 32 Tagen. In einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug bei Patienten mit Psoriasis apparente Clearance (CL/F) und apparentes Verteilungsvolumen (V/F) 0,465 l/Tag bzw. 15,7 l. Die CL/F von Ustekinumab wurde nicht vom Geschlecht beeinflusst. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es einen Trend zu einer höheren Ustekinumab-Clearance bei Patienten gab, die positiv auf Ustekinumab-Antikörper getestet wurden.

Dosislinearität

Die systemische Verfügbarkeit von Ustekinumab (C_{max} und AUC) erhöhte sich ungefähr dosisproportional bei Patienten mit Psoriasis nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung von Dosen zwischen 0,09 mg/kg und 4,5 mg/kg oder nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von Dosen zwischen ungefähr 24 mg und 240 mg.

Einzelosis versus Mehrfachdosen

Serumkonzentrationszeitprofile von Ustekinumab nach Verabreichung einer einzelnen oder mehrerer subkutaner Dosen waren im Allgemeinen vorhersagbar. Bei Patienten mit Psoriasis wurden Steady-state-Serumkonzentrationen von Ustekinumab nach initialen subkutanen Dosen in Woche 0 und 4, gefolgt von einer Dosis alle 12 Wochen bis Woche 28 erreicht. Die medianen Steady-state-Talkonzentrationen bewegten sich zwischen 0,21 µg/ml und 0,26 µg/ml (45 mg) und zwischen 0,47 µg/ml und 0,49 µg/ml (90 mg). Bei einer subkutanen Verabreichung alle 12 Wochen kam es im Zeitverlauf zu keiner offensichtlichen Akkumulation der Serum-Ustekinumabkonzentration.

Beginnend in Woche 8 wurden Patienten mit Morbus Crohn nach einer intravenösen Dosis von ~ 6 mg/kg alle 8 oder 12 Wochen subkutane Erhaltungsdosen von 90 mg Ustekinumab verabreicht. Die Steady-state-Ustekinumabkonzentration wurden bis zu Beginn der zweiten Erhaltungsdosis erreicht. Bei Patienten mit Morbus Crohn bewegten sich die medianen Steady-state-Talkonzentrationen zwischen 1,97 µg/ml und 2,24 µg/ml bzw. 0,61 µg/ml und 0,76 µg/ml bei 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen.

Auswirkung des Gewichts auf die Pharmakokinetik

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von Psoriasis-Patienten wurde festgestellt, dass das Körpergewicht die bedeutendste Kovariable ist, die die Clearance von Ustekinumab beeinflusst. Die mediane CL/F war bei Patienten mit einem Gewicht > 100 kg um ungefähr 55 % höher als bei Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg. Das mediane V/F war bei Patienten mit einem Gewicht > 100 kg ungefähr 37 % höher als bei Patienten mit einem Gewicht ≤ 100 kg. Die medianen Talkonzentrationen von Ustekinumab waren bei Patienten mit höherem Gewicht (> 100 kg) in der 90-mg-Gruppe mit denen von Patienten mit einem niedrigeren Gewicht (≤ 100 kg) in der 45-mg-Gruppe vergleichbar. Eine konfirmatorische populationspharmakokinetische Analyse der Daten von Patienten mit psoriatischer Arthritis ergab ähnliche Ergebnisse.

Anpassung der Dosierfrequenz

Basierend auf beobachteten Daten und PK-Analysen der Population bei Patienten mit Morbus Crohn hatten randomisierte Patienten, die ihr Ansprechen auf die Behandlung verloren, im Laufe der Zeit niedrigere Serumkonzentrationen von Ustekinumab als Patienten, die ihr Ansprechen nicht verloren haben. Bei Morbus Crohn war die Dosisanpassung von 90 mg alle 12 Wochen auf 90 mg alle

8 Wochen mit einem Anstieg der Tal-Serumkonzentrationen von Ustekinumab und einer damit verbundenen Erhöhung der Wirksamkeit assoziiert.

Besondere Patientengruppen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung vor. Es wurden keine spezifischen Studien mit älteren Patienten durchgeführt.

Die Pharmakokinetik von Ustekinumab war bei Patienten mit Psoriasis mit asiatischer und nicht-asiatischer Herkunft generell vergleichbar.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde die Variabilität der Clearance von Ustekinumab durch Körpergewicht, Serumkonzentration von Albumin, und Antikörperstatus gegenüber Ustekinumab beeinflusst; dabei war das Körpergewicht die wichtigste Kovariable, die das Verteilungsvolumen beeinflusste. Zusätzlich wurde die Clearance bei Morbus Crohn durch C-reaktives Protein, den TNF α -Antagonisten-Versagerstatus und ethnische Zugehörigkeit (asiatisch versus nicht-asiatisch) beeinflusst. Der Einfluss dieser Kovariablen lag innerhalb von ± 20 % des typischen oder Referenzwertes des jeweiligen PK-Parameters, so dass eine Dosisanpassung für diese Kovariablen nicht gerechtfertigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren hatte keinen signifikanten Effekt auf die Disposition von Ustekinumab.

In der populationspharmakokinetischen Analyse gab es keine Hinweise auf eine Auswirkung von Tabak oder Alkohol auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab.

Die Serum-Ustekinumabkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mit Psoriasis, die mit der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, waren im Allgemeinen mit der erwachsenen Patienten mit Psoriasis vergleichbar, die mit der Dosis für Erwachsene behandelt wurden. Die Serumkonzentrationen von Ustekinumab waren bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren mit Psoriasis (CADMUS), die mit der Hälfte der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis behandelt wurden, im Allgemeinen niedriger als die der erwachsenen Patienten.

Regulierung von CYP450-Enzymen

Die Auswirkungen von IL-12 oder IL-23 auf die Regulierung von CYP450-Enzymen wurden in einer *In-vitro*-Studie an humanen Hepatozyten untersucht. Sie zeigte, dass IL-12 und/oder IL-23 bei Konzentrationen von 10 ng/ml die humanen CYP450-Enzymaktivitäten (von CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, oder 3A4) nicht ändern (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Dosen in tierexperimentellen Studien waren bis zu ca. 45-fach höher als die höchste äquivalente Dosis, die Psoriasis-Patienten verabreicht werden soll und resultierten bei Affen in mehr als 100-fach höheren als den bei Menschen beobachteten Spitzenkonzentrationen im Serum.

Studien zur Karzinogenität wurden mit Ustekinumab aufgrund des Mangels an geeigneten Modellen für einen Antikörper ohne Kreuzreaktivität auf Nager-IL-12/23-p40 nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
2 Jahre

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
2 Jahre

Die einzelnen Fertigspritzen können einmalig bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für maximal 30 Tage gelagert werden. Dabei sind sie zum Schutz vor Licht im Originalkarton aufzubewahren. Notieren Sie das Datum, an dem die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen wurde sowie das Verfalldatum bei Lagerung bei Raumtemperatur in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Umkarton. Das Verfalldatum bei Lagerung bei Raumtemperatur darf das auf dem Karton aufgedruckte ursprüngliche Verfalldatum nicht überschreiten. Sobald eine Spritze bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert wurde, soll sie nicht mehr in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Entsorgen Sie die Spritze, wenn sie nicht innerhalb der 30-tägigen Lagerung bei Raumtemperatur oder bis zum ursprünglichen Verfalldatum verwendet wird, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Bei Bedarf können die einzelnen Fertigspritzen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer 1-ml-Spritze aus Typ-I-Glas mit einer daran befestigten Edelstahl-nadel und einer Nadelhülle mit einer elastomerischen Nadelabdeckung und einer Nadelabdeckung aus starrem Kunststoff. Die Spritze ist mit einem automatischen Nadelschutz versehen.

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer 1-ml-Spritze aus Typ-I-Glas mit einer daran befestigten Edelstahl-nadel und einer Nadelhülle mit einer elastomerischen Nadelabdeckung und einer Nadelabdeckung aus starrem Kunststoff. Die Spritze ist mit einem automatischen Nadelschutz versehen.

IMULDOSA ist in einer Packung mit 1 Fertigspritze erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung in der IMULDOSA-Durchstechflasche oder Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Die Lösung muss vor der subkutanen Verabreichung visuell auf Schwebstoffe oder Verfärbung überprüft werden. Die Lösung ist farblos bis hellgelb und klar bis leicht opaleszierend. Dieses Aussehen ist für proteinhaltige Lösungen nicht ungewöhnlich. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt oder trübe ist oder wenn sie Schwebstoffe aufweist. Vor der Verabreichung soll IMULDOSA Raumtemperatur erreichen (ungefähr eine halbe Stunde). Detaillierte Angaben zur Anwendung sind in der Gebrauchsinformation zur Verfügung gestellt.

IMULDOSA enthält keine Konservierungsstoffe. Daher sollen nicht verwendete Arzneimittelreste, die in der Spritze verblieben sind, nicht weiterverwendet werden. IMULDOSA wird als sterile Fertigspritze zum Einmalgebrauch geliefert. Fertigspritze und Nadel dürfen niemals wiederverwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/24/1872/001
EU/1/24/1872/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12 Dezember 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

STgen Bio Co., Ltd.
45, Jisikgiban-ro, Yeonsu-gu,
Incheon-si, Republik Korea

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT AUF DEM UMKARTON (130 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ustekinumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 130 mg Ustekinumab in 26 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: EDTA Binatrium Salz Dihydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 80, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

130 mg/26 ml

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.

Packungsbeilage beachten. Nur zur einmaligen Anwendung.

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1872/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT AUF DEM ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (130 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ustekinumab

2. WIRKSTOFFE

Jede Durchstechflasche enthält 130 mg Ustekinumab in 26 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: EDTA Binatrium Salz Dihydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 80, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
130 mg/26 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten. Nur zur einmaligen Anwendung.
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1872/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT AUF DEM UMKARTON DER FERTIGSPRITZE (45 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
ustekinumab

2. WIRKSTOFF

Jede Fertigspritze enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze
45 mg/0,5 ml
1 Fertigspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Bei Lagerung bei Raumtemperatur verwendbar bis: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfalldatum hinaus.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1872/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

IMULDOSA 45 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF DEM ETIKETT DER FERTIGSPRITZE (45 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

IMULDOSA 45 mg injektionslösung
ustekinumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

45 mg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG DER SPRITZE (45 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 45 mg injektionslösung
ustekinumab
s.c.

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

45 mg/0,5 ml

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT AUF DEM UMKARTON DER FERTIGSPRITZE (90 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
ustekinumab

2. WIRKSTOFF

Jede Fertigspritze enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Histidin, Histidinydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze
90 mg/1 ml
1 Fertigspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Bei Lagerung bei Raumtemperatur verwendbar bis: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfalldatum hinaus.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1872/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

IMULDOSA 90 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF DEM ETIKETT DER FERTIGSPRITZE (90 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

IMULDOSA 90 mg injektionslösung
ustekinumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

90 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG DER SPRITZE (90 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMULDOSA 90 mg injektionslösung
ustekinumab
s.c.

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

90 mg/1 ml

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ustekinumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Diese Packungsbeilage wurde für die Person erstellt, die dieses Arzneimittel anwendet.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IMULDOSA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMULDOSA beachten?
3. Wie ist IMULDOSA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IMULDOSA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IMULDOSA und wofür wird es angewendet?

Was ist IMULDOSA?

IMULDOSA enthält den Wirkstoff „Ustekinumab“, einen monoklonalen Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Proteine, die bestimmte Proteine im Körper erkennen und spezifisch an diese binden.

IMULDOSA gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Immunsuppressiva“ bezeichnet werden. Diese Arzneimittel wirken durch Abschwächung eines Teils des Immunsystems.

Wofür wird IMULDOSA angewendet?

IMULDOSA wird bei Erwachsenen zur Behandlung folgender entzündlicher Erkrankung angewendet:

- mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn - bei Erwachsenen

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung. Wenn Sie Morbus Crohn haben, werden Ihnen zuerst andere Arzneimittel gegeben. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht ausreichend ansprechen oder Sie diese nicht vertragen, erhalten Sie möglicherweise IMULDOSA, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung zu vermindern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMULDOSA beachten?

IMULDOSA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ustekinumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine aktive Infektion haben, die von Ihrem Arzt als bedeutend eingestuft wird.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor IMULDOSA angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor IMULDOSA angewendet wird. Vor der Behandlung wird Ihr Arzt prüfen, wie gut es Ihnen geht. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt vor jeder Behandlung über alle Krankheiten, die Sie haben, informieren. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie kürzlich in der Nähe von jemandem waren, der Tuberkulose haben könnte. Ihr Arzt wird Sie untersuchen und einen Tuberkulosestest durchführen, bevor Sie IMULDOSA bekommen. Wenn Ihr Arzt glaubt, dass Sie ein Risiko haben, eine Tuberkulose zu bekommen, werden Sie eventuell Arzneimittel zu deren Behandlung erhalten.

Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen

IMULDOSA kann schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergischer Reaktionen und Infektionen, verursachen. Während Sie IMULDOSA anwenden, müssen Sie auf bestimmte Krankheitsanzeichen achten. Siehe in der vollständigen Liste dieser Nebenwirkungen unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4.

Informieren Sie Ihren Arzt vor Anwendung von IMULDOSA,

- **wenn Sie jemals eine allergische Reaktion auf IMULDOSA hatten.** Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- **wenn Sie jemals eine Krebserkrankung hatten** - weil Immunsuppressiva wie IMULDOSA Teile des Immunsystems schwächen. Dadurch kann sich das Krebsrisiko erhöhen.
- **wenn Sie wegen Schuppenflechte mit anderen biologischen Arzneimitteln (ein Arzneimittel, das aus einer biologischen Quelle hergestellt und in der Regel durch Injektion verabreicht wird) behandelt wurden** - kann das Krebsrisiko höher sein.
- **wenn Sie eine Infektion haben oder kürzlich hatten oder wenn Sie irgendwelche unnormale Hautöffnungen (Fisteln) haben.**
- **wenn Sie neue oder sich verändernde Stellen haben,** die sich innerhalb einer Psoriasisfläche oder auf der gesunden Haut zeigen.
- **wenn Sie irgendeine andere Behandlung gegen Psoriasis und/oder psoriatische Arthritis erhalten** - wie z. B. ein anderes Immunsuppressivum oder eine Phototherapie (dabei wird Ihr Körper mit speziellem ultraviolettem (UV) Licht behandelt). Diese Behandlungen können ebenfalls Teile Ihres Immunsystems schwächen. Die Anwendung dieser Therapien zusammen mit IMULDOSA wurde bisher nicht untersucht. Es ist jedoch möglich, dass sie das Risiko von Erkrankungen, die mit einem geschwächten Immunsystem im Zusammenhang stehen, erhöhen.
- **wenn Sie Injektionen zur Behandlung von Allergien erhalten oder jemals erhalten haben** – es ist nicht bekannt, ob IMULDOSA Auswirkungen darauf hat.
- **wenn Sie 65 Jahre oder älter sind** – Sie sind dann wahrscheinlich anfälliger für Infektionen.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor IMULDOSA angewendet wird.

Bei einigen Patienten sind während der Behandlung mit Ustekinumab Lupus-ähnliche Reaktionen, einschließlich Hautlupus oder Lupus-ähnlichem Syndrom, aufgetreten. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen ein roter, erhabener, schuppiger Ausschlag, manchmal mit einem dunkleren Rand, in Hautbereichen, die der Sonne ausgesetzt sind, oder zusammen mit Gelenkschmerzen auftritt.

Herzattacken und Schlaganfälle

In einer Studie wurden bei Patienten mit Psoriasis, die mit Ustekinumab behandelt wurden, Herzattacken und Schlaganfälle beobachtet. Ihr Arzt wird Ihre Risikofaktoren für Herzerkrankungen und Schlaganfälle regelmäßig überprüfen, um sicherzustellen, dass diese angemessen behandelt werden. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Brustschmerzen, Schwäche oder ein ungewöhnliches Gefühl auf einer Seite Ihres Körpers, ein erschlafftes Gesicht oder Sprach- oder Sehstörungen entwickeln.

Kinder und Jugendliche

IMULDOSA wird für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren mit Morbus Crohn nicht empfohlen, weil es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von IMULDOSA zusammen mit anderen Arzneimitteln und Impfstoffen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker,

- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.
- wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder geimpft werden sollen. Einige Impfstoffarten (Lebendimpfstoffe) sollen während der Anwendung von IMULDOSA nicht angewendet werden.
- Wenn Sie IMULDOSA während der Schwangerschaft erhalten haben, informieren Sie den Arzt Ihres Babys über Ihre Behandlung mit IMULDOSA, bevor das Baby einen Impfstoff erhält, einschließlich Lebendimpfstoffe, wie z. B. den BCG-Impfstoff (zur Vorbeugung von Tuberkulose). Lebendimpfstoffe werden für Ihr Baby in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt nicht empfohlen, wenn Sie IMULDOSA während der Schwangerschaft erhalten haben, es sei denn, der Arzt Ihres Babys empfiehlt etwas anderes.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- Ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen wurde bei Säuglingen, die IMULDOSA im Mutterleib ausgesetzt waren, nicht festgestellt. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen mit IMULDOSA bei schwangeren Frauen vor. Daher ist die Anwendung von IMULDOSA während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, wird Ihnen geraten, eine Schwangerschaft zu vermeiden und Sie müssen während der Anwendung von IMULDOSA und für mindestens 15 Wochen nach der letzten IMULDOSA-Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- IMULDOSA kann über die Plazenta in das ungeborene Kind übergehen. Wenn Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, besteht für Ihr Baby möglicherweise ein höheres Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten und anderen medizinischen Fachkräften mitteilen, ob Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, bevor das Baby geimpft wird. Lebendimpfstoffe wie der BCG-Impfstoff (zur Vorbeugung von Tuberkulose) werden für Ihr Baby in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt nicht empfohlen, wenn Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, es sei denn, der Arzt Ihres Babys empfiehlt etwas anderes.
- Ustekinumab kann in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen. Sie sollten zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie eher stillen sollten oder IMULDOSA anwenden - beides zusammen dürfen Sie nicht machen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

IMULDOSA enthält Polysorbat

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

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

IMULDOSA enthält Natrium

IMULDOSA enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Bevor Sie IMULDOSA erhalten, wird es aber mit einer Lösung gemischt, die Natrium enthält. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten sollen.

3. Wie ist IMULDOSA anzuwenden?

Es ist vorgesehen, dass IMULDOSA unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung des Morbus Crohn erfahrenen Arztes angewendet wird.

IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird Ihnen von Ihrem Arzt als Tropf in eine Armvene (intravenöse Infusion) über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde verabreicht. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wann Sie Ihre Injektionen und Ihre Folgetermine haben werden.

Wie viel IMULDOSA angewendet wird

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel und wie lange Sie IMULDOSA benötigen.

Erwachsene ab 18 Jahren

- Der Arzt wird die empfohlene Dosis für die intravenöse Infusion auf Basis Ihres Körpergewichts berechnen.

Ihr Körpergewicht	Dosis
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg bis ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Nach der intravenösen Anfangsdosis werden Sie als nächste Dosis 8 Wochen später 90 mg IMULDOSA unter die Haut injiziert bekommen (subkutane Injektion) und danach alle 12 Wochen.

Wie IMULDOSA verabreicht wird

- Die erste IMULDOSA-Dosis zur Behandlung des Morbus Crohn wird von einem Arzt als Tropf in eine Armvene gegeben (intravenöse Infusion).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen zur Verabreichung von IMULDOSA haben.

Wenn Sie die Anwendung von IMULDOSA vergessen haben

Wenn Sie Ihren Termin für die Verabreichung von IMULDOSA vergessen oder verpasst haben, vereinbaren Sie einen neuen Termin mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von IMULDOSA abbrechen

Es ist nicht gefährlich, die Anwendung von IMULDOSA abzubrechen. Wenn Sie diese abbrechen, könnten Ihre Symptome jedoch wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Manche Patienten können schwerwiegende Nebenwirkungen bekommen, die eine dringende Behandlung notwendig machen können.

Allergische Reaktionen – diese können eine dringende Behandlung notwendig machen. Sprechen Sie deshalb sofort mit Ihrem Arzt oder rufen Sie einen Notarzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Schwerwiegende allergische Reaktionen („Anaphylaxie“) sind bei Patienten, die IMULDOSA anwenden, selten (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen). Die Anzeichen umfassen:
 - Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
 - niedrigen Blutdruck, der Schwindel oder Benommenheit verursachen kann
 - Anschwellen von Gesicht, Lippen, Mund oder Hals.
- Häufige Anzeichen einer allergischen Reaktion schließen Hautausschlag und Nesselausschlag ein (diese können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion – Wenn Sie wegen Morbus Crohn behandelt werden, wird die erste Dosis von IMULDOSA über einen Tropf in eine Vene (intravenöse Infusion) gegeben. Bei einigen Patienten sind während der Infusion schwerwiegende allergische Reaktionen aufgetreten.

In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Ustekinumab erhalten, allergische Lungenreaktionen und Lungenentzündung berichtet. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Husten, Atemnot und Fieber auftreten.

Wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion bekommen, kann Ihr Arzt beschließen, dass Sie IMULDOSA nicht wieder anwenden dürfen.

Infektionen – diese können eine dringende Behandlung notwendig machen. Sprechen Sie deshalb sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Infektionen der Nase oder des Halses und Erkältungen sind häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Infektionen der Atemwege treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Entzündungen des Gewebes unter der Haut („Zellulitis“) treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Gürtelrose (Art eines schmerzhaften Ausschlags mit Bläschen) tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

IMULDOSA kann Ihre Fähigkeit, Infektionen zu bekämpfen, herabsetzen. Einige Infektionen könnten einen schwerwiegenden Verlauf nehmen und können Infektionen einschließen, die durch Viren, Pilze, Bakterien (einschließlich Tuberkulose) oder Parasiten verursacht werden, darunter Infektionen, die hauptsächlich bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten (opportunistische Infektionen). Opportunistische Infektionen des Gehirns (Enzephalitis, Meningitis), der Lunge und des Auges wurden bei Patienten gemeldet, die mit Ustekinumab behandelt wurden.

Während der Anwendung von IMULDOSA müssen Sie auf Anzeichen einer Infektion achten. Diese sind:

- Fieber, grippeähnliche Symptome, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- Müdigkeitsgefühl oder Kurzatmigkeit; Husten, der nicht abklingt
- warme, gerötete und schmerzende Haut oder ein schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschen
- Brennen beim Wasserlassen
- Durchfall
- Sehstörungen oder Sehverlust
- Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit oder Verwirrtheit.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines dieser Anzeichen für eine Infektion bemerken. Dies können Anzeichen von Infektionen wie Atemwegsinfektionen, Hautinfektionen, Gürtelrose oder opportunistischen Infektionen sein, welche schwerwiegende Komplikationen verursachen können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendeine Infektion haben, die nicht abklingt oder immer wieder auftritt. Ihr Arzt kann beschließen, dass Sie IMULDOSA nicht anwenden dürfen, bis die Infektion abgeklungen ist. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie offene Schnittwunden oder andere Wundstellen haben, weil sich diese entzünden könnten.

Ablösen der Haut – stärkere Rötung und Ablösen der Haut über eine größere Fläche des Körpers können Anzeichen einer erythrodermischen Psoriasis oder exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) sein, die beide schwerwiegende Hautreaktionen sind. Sie müssen sofort mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken.

Andere Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Müdigkeitsgefühl
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- Juckreiz („Pruritus“)
- Rücken-, Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Halsentzündung
- Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle
- Nasennebenhöhlenentzündung

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Zahnentzündungen
- vaginale Hefepilzinfektion
- Depression
- verstopfte oder verklebte Nase
- Blutung, Bluterguss, Verhärtung, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle
- Schwächegefühl
- hängendes Augenlid und erschlaffte Muskeln auf einer Gesichtseite (Gesichtslähmung oder „Bell-Parese“), was normalerweise vorübergehend ist
- Veränderung der Psoriasis mit Rötung und neuen winzigen, gelben oder weißen Hautbläschen, manchmal mit Fieber einhergehend (pustulöse Psoriasis)
- Ablösen (Exfoliation) der Haut
- Akne

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Rötung und Ablösen der Haut über eine größere Fläche des Körpers, die mit Juckreiz oder Schmerzen einhergehen können (exfoliative Dermatitis). Ähnliche Symptome können sich manchmal im natürlichen Krankheitsverlauf einer Psoriasis entwickeln (erythrodermische Psoriasis).
- Entzündung der kleinen Blutgefäße, die zu einem Hautausschlag mit kleinen roten oder violetten Knötchen, Fieber oder Gelenkschmerzen (Vaskulitis) führen kann.

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Blasenbildung auf der Haut, die rot, juckend und schmerzhaft sein kann (bullöses Pemphigoid).

- Hautlupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (roter, erhabener, schuppiger Ausschlag an Hautstellen, die der Sonne ausgesetzt sind, möglicherweise mit Gelenkschmerzen).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IMULDOSA aufzubewahren?

- IMULDOSA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in einem Krankenhaus oder einer Arztpraxis verabreicht. Patienten sollten diese nicht aufbewahren oder selbst anwenden.
- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die IMULDOSA-Durchstechflaschen nicht schütteln. Längeres heftiges Schütteln kann das Arzneimittel schädigen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht mehr:

- nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- wenn die Flüssigkeit verfärbt oder trübe ist oder wenn Sie Fremdstoffe darin schweben sehen (siehe Abschnitt 6 „Wie IMULDOSA aussieht und Inhalt der Packung“)
- wenn Sie wissen oder glauben, dass es extremen Temperaturen ausgesetzt war (wie versehentliches Einfrieren oder Erhitzen)
- wenn das Produkt heftig geschüttelt wurde
- wenn der Verschluss beschädigt ist.

IMULDOSA ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Jede verdünnte Infusionslösung oder in der Durchstechflasche oder der Spritze verbleibende Reste sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IMULDOSA enthält

- Der Wirkstoff ist Ustekinumab. Jede Durchstechflasche enthält 130 mg Ustekinumab in 26 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: EDTA Binatrium Salz Dihydrat (E385), Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 80 (E433), Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Wie IMULDOSA aussieht und Inhalt der Packung

IMULDOSA ist eine farblose bis hellgelbe und klare bis leicht opaleszierende Infusionslösung. Es wird in einem Umkarton geliefert, der eine 30-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einer Einzeldosis enthält. Jede Durchstechflasche enthält 130 mg Ustekinumab in 26 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Spanien

Hersteller

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hinweise zur Verdünnung

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

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten IMULDOSA-Durchstechflaschen auf Basis des Körpergewichts des Patienten (siehe Abschnitt 3, Tabelle 1). Jede 26-ml-Durchstechflasche mit IMULDOSA enthält 130 mg Ustekinumab.
2. Entnehmen Sie dem 250-ml-Infusionsbeutel ein Volumen der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung, das dem hinzuzufügenden Volumen von IMULDOSA entspricht und werfen Sie es (werfen Sie 26 ml Natriumchloridlösung für jede benötigte IMULDOSA-Durchstechflasche. Bei 2 Durchstechflaschen werfen Sie 52 ml, bei 3 Durchstechflaschen 78 ml und bei 4 Durchstechflaschen 104 ml).
3. Ziehen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 26 ml IMULDOSA auf und fügen Sie diese dem 250-ml-Infusionsbeutel hinzu. Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Vermischen Sie die Lösung behutsam.
4. Prüfen Sie die verdünnte Lösung vor der Gabe visuell. Verwenden Sie sie nicht, wenn sie opake Partikel, Verfärbungen oder Schwebstoffe aufweist.
5. Verabreichen Sie die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde. Nach Verdünnung im Infusionsbeutel soll die Infusion innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein.
6. Verwenden Sie nur ein Infusionsset mit einem sterilen, nicht pyrogenen *In-line*-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,2 Mikrometer).
7. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Lagerung

Falls erforderlich, kann die verdünnte Infusionslösung bei Raumtemperatur gelagert werden. Die Infusion soll nach Verdünnung im Infusionsbeutel innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein. Nicht einfrieren.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

IMULDOSA 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ustekinumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Diese Packungsbeilage wurde für Patienten bzw. für Betreuungspersonen erstellt, die dieses Arzneimittel anwenden. Falls Sie ein Elternteil oder eine Betreuungsperson sind, die IMULDOSA einem Kind verabreicht, lesen Sie bitte diese Informationen besonders sorgfältig.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IMULDOSA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMULDOSA beachten?
3. Wie ist IMULDOSA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IMULDOSA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IMULDOSA und wofür wird es angewendet?

Was ist IMULDOSA?

IMULDOSA enthält den Wirkstoff „Ustekinumab“, einen monoklonalen Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Proteine, die bestimmte Proteine im Körper erkennen und spezifisch an diese binden.

IMULDOSA gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Immunsuppressiva“ bezeichnet werden. Diese Arzneimittel wirken durch Abschwächung eines Teils des Immunsystems.

Wofür wird IMULDOSA angewendet?

IMULDOSA wird zur Behandlung der folgenden entzündlichen Erkrankungen angewendet:

- Plaque-Psoriasis (bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren)
- Psoriatische Arthritis (bei Erwachsenen)
- mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn (bei Erwachsenen)

Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis ist eine entzündliche Hauterkrankung, die sich auf die Haut und die Nägel auswirkt. IMULDOSA wird die Entzündung und andere Anzeichen der Erkrankung vermindern.

IMULDOSA wird bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet, die Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie nicht anwenden können oder die auf diese Behandlungen nicht angesprochen haben.

IMULDOSA wird bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet, die eine Phototherapie oder andere systemische Therapien nicht vertragen haben bzw. die auf diese Behandlungen nicht angesprochen haben.

Psoriatische Arthritis

Die psoriatische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die im Allgemeinen mit einer Psoriasis einhergeht. Wenn bei Ihnen eine aktive psoriatische Arthritis vorliegt, werden Sie zuerst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht ausreichend ansprechen, können Sie IMULDOSA erhalten, um:

- die Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung zu lindern.
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern.
- die Schädigung Ihrer Gelenke zu verlangsamen.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung. Wenn Sie Morbus Crohn haben, werden Ihnen zuerst andere Arzneimittel gegeben. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht ausreichend ansprechen oder Sie diese nicht vertragen, erhalten Sie möglicherweise IMULDOSA, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung zu vermindern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMULDOSA beachten?

IMULDOSA darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch gegen Ustekinumab** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie eine aktive Infektion haben**, die von Ihrem Arzt als bedeutend eingestuft wird.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie IMULDOSA anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie IMULDOSA anwenden. Vor jeder Behandlung wird Ihr Arzt prüfen, wie gut es Ihnen geht. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt vor jeder Behandlung über alle Krankheiten, die Sie haben, informieren. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie kürzlich in der Nähe von jemandem waren, der Tuberkulose haben könnte. Ihr Arzt wird Sie untersuchen und einen Tuberkulostest durchführen, bevor Sie IMULDOSA bekommen. Wenn Ihr Arzt glaubt, dass Sie ein Risiko haben, eine Tuberkulose zu bekommen, werden Sie eventuell Arzneimittel zu deren Behandlung erhalten.

Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen

IMULDOSA kann schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergischer Reaktionen und Infektionen, verursachen. Während Sie IMULDOSA anwenden, müssen Sie auf bestimmte Krankheitsanzeichen achten. Siehe in der vollständigen Liste dieser Nebenwirkungen unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4.

Informieren Sie Ihren Arzt vor Anwendung von IMULDOSA,

- **wenn Sie jemals eine allergische Reaktion auf IMULDOSA hatten.** Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- **wenn Sie jemals eine Krebserkrankung hatten** - weil Immunsuppressiva wie IMULDOSA Teile des Immunsystems schwächen. Dadurch kann sich das Krebsrisiko erhöhen.
- **wenn Sie wegen Schuppenflechte mit anderen biologischen Arzneimitteln (ein Arzneimittel, das aus einer biologischen Quelle hergestellt und in der Regel durch Injektion verabreicht wird) behandelt wurden** - kann das Krebsrisiko höher sein.
- **wenn Sie eine Infektion haben oder kürzlich hatten.**
- **wenn Sie neue oder sich verändernde Stellen haben**, die sich innerhalb einer Psoriasisfläche oder auf der gesunden Haut zeigen.

- **wenn Sie irgendeine andere Behandlung gegen Psoriasis und/oder psoriatische Arthritis erhalten** - wie z. B. ein anderes Immunsuppressivum oder eine Phototherapie (dabei wird Ihr Körper mit speziellem ultraviolettem (UV) Licht behandelt). Diese Behandlungen können ebenfalls Teile Ihres Immunsystems schwächen. Die Anwendung dieser Therapien zusammen mit IMULDOSA wurde bisher nicht untersucht. Es ist jedoch möglich, dass sie das Risiko von Erkrankungen, die mit einem geschwächten Immunsystem im Zusammenhang stehen, erhöhen.
- **wenn Sie Injektionen zur Behandlung von Allergien erhalten oder jemals erhalten haben** – es ist nicht bekannt, ob IMULDOSA Auswirkungen darauf hat.
- **wenn Sie 65 Jahre oder älter sind** – Sie sind dann wahrscheinlich anfälliger für Infektionen.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor IMULDOSA angewendet wird.

Bei einigen Patienten sind während der Behandlung mit Ustekinumab Lupus-ähnliche Reaktionen, einschließlich Hautlupus oder Lupus-ähnlichem Syndrom, aufgetreten. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen ein roter, erhabener, schuppiger Ausschlag, manchmal mit einem dunkleren Rand, in Hautbereichen, die der Sonne ausgesetzt sind, oder zusammen mit Gelenkschmerzen auftritt.

Herzattacken und Schlaganfälle

In einer Studie wurden bei Patienten mit Psoriasis, die mit Ustekinumab behandelt wurden, Herzattacken und Schlaganfälle beobachtet. Ihr Arzt wird Ihre Risikofaktoren für Herzerkrankungen und Schlaganfälle regelmäßig überprüfen, um sicherzustellen, dass diese angemessen behandelt werden. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Brustschmerzen, Schwäche oder ein ungewöhnliches Gefühl auf einer Seite Ihres Körpers, ein erschlafftes Gesicht oder Sprach- oder Sehstörungen entwickeln.

Kinder und Jugendliche

IMULDOSA wird für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren mit Psoriasis sowie für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn nicht empfohlen, weil es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von IMULDOSA zusammen mit anderen Arzneimitteln und Impfstoffen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker:

- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.
- wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder geimpft werden sollen. Einige Impfstoffarten (Lebendimpfstoffe) sollen während der Anwendung von IMULDOSA nicht angewendet werden.
- Wenn Sie IMULDOSA während der Schwangerschaft erhalten haben, informieren Sie den Arzt Ihres Babys über Ihre Behandlung mit IMULDOSA, bevor das Baby einen Impfstoff erhält, einschließlich Lebendimpfstoffe, wie z. B. den BCG-Impfstoff (zur Vorbeugung von Tuberkulose). Lebendimpfstoffe werden für Ihr Baby in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt nicht empfohlen, wenn Sie IMULDOSA während der Schwangerschaft erhalten haben, es sei denn, der Arzt Ihres Babys empfiehlt etwas anderes.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- Ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen wurde bei Säuglingen, die **IMULDOSA** im Mutterleib ausgesetzt waren, nicht festgestellt. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen mit IMULDOSA bei schwangeren Frauen vor. Daher ist die Anwendung von IMULDOSA während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, wird Ihnen geraten, eine Schwangerschaft zu vermeiden und Sie müssen während der Anwendung von IMULDOSA und für mindestens 15 Wochen nach der letzten IMULDOSA-Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

- IMULDOSA kann über die Plazenta in das ungeborene Kind übergehen. Wenn Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, besteht für Ihr Baby möglicherweise ein höheres Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten und anderen medizinischen Fachkräften mitteilen, ob Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, bevor das Baby geimpft wird. Lebendimpfstoffe wie der BCG-Impfstoff (zur Vorbeugung von Tuberkulose) werden für Ihr Baby in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt nicht empfohlen, wenn Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, es sei denn, der Arzt Ihres Babys empfiehlt etwas anderes.
- Ustekinumab kann in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen. Sie sollten zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie eher stillen sollten oder IMULDOSA anwenden - beides zusammen dürfen Sie nicht machen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

IMULDOSA enthält Polysorbat

IMULDOSA enthält 0,02 mg Polysorbat 80 pro Dosiervolumen, entsprechend 0,02 mg / 45-mg-Dosis.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist IMULDOSA anzuwenden?

Es ist vorgesehen, dass IMULDOSA unter Anleitung und Überwachung eines Arztes angewendet wird, der Erfahrungen in der Behandlung von Erkrankungen hat, für die IMULDOSA bestimmt ist.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wann Sie Ihre Injektionen und Ihre Folgetermine haben werden.

Wie viel IMULDOSA angewendet wird

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel und wie lange Sie IMULDOSA benötigen.

Erwachsene ab 18 Jahren

Psoriasis oder psoriatische Arthritis

- Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 45 mg IMULDOSA. Patienten, die mehr als 100 Kilogramm (kg) wiegen, können eine Anfangsdosis von 90 mg statt 45 mg bekommen.
- Nach der Anfangsdosis werden Sie die nächste Dosis 4 Wochen später bekommen und dann alle 12 Wochen. Die nachfolgenden Dosen entsprechen in der Regel der Anfangsdosis.

Morbus Crohn

- Bei der Behandlung wird Ihnen die erste Dosis von etwa 6 mg/kg IMULDOSA von Ihrem Arzt über einen Tropf in Ihre Armvene (intravenöse Infusion) gegeben. Nach der Anfangsdosis erhalten Sie als nächste Dosis 90 mg IMULDOSA nach 8 Wochen und danach alle 12 Wochen als Injektion unter die Haut („subkutan“).
- Bei einigen Patienten kann 90 mg IMULDOSA nach der ersten Injektion unter die Haut alle 8 Wochen gegeben werden. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollten.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren

Psoriasis

- Der Arzt wird die richtige Dosis für Sie bestimmen, einschließlich der Menge (Volumen) von IMULDOSA, die injiziert werden soll, damit die richtige Dosis gegeben wird. Die richtige

- Dosis für Sie hängt von Ihrem Körpergewicht jeweils zum Zeitpunkt der Verabreichung ab.
- Wenn Sie weniger als 60 kg wiegen, steht keine IMULDOSA-Dosierungsform zur Verfügung. Bei Kindern, die weniger als 60 kg wiegen, sollten daher andere Ustekinumab-Präparate angewendet werden.
- Wenn Sie 60 kg bis 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene IMULDOSA-Dosis 45 mg.
- Wenn Sie mehr als 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene IMULDOSA-Dosis 90 mg.
- Nach der Anfangsdosis werden Sie die nächste Dosis 4 Wochen später bekommen und dann alle 12 Wochen.

Wie IMULDOSA verabreicht wird

- IMULDOSA wird unter die Haut („subkutan“) gespritzt. Zu Beginn Ihrer Behandlung kann das medizinische oder Pflegepersonal IMULDOSA injizieren.
- Sie können jedoch gemeinsam mit Ihrem Arzt beschließen, dass Sie sich IMULDOSA selbst injizieren können. In diesem Fall werden Sie geschult, wie Sie sich IMULDOSA selbst injizieren können.
- Für Hinweise, wie IMULDOSA injiziert wird, siehe „Hinweise zur Anwendung“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen zur Selbstinjektion haben.

Wenn Sie eine größere Menge von IMULDOSA angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel IMULDOSA angewendet haben oder Ihnen zu viel IMULDOSA gegeben wurde, sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder Apotheker. Nehmen Sie immer den Umkarton des Arzneimittels mit, auch wenn dieser leer ist.

Wenn Sie die Anwendung von IMULDOSA vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von IMULDOSA abbrechen

Es ist nicht gefährlich, die Anwendung von IMULDOSA abzubrechen. Wenn Sie diese abbrechen, könnten Ihre Symptome jedoch wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Manche Patienten können schwerwiegende Nebenwirkungen bekommen, die eine dringende Behandlung notwendig machen können.

Allergische Reaktionen – diese können eine dringende Behandlung notwendig machen. Sprechen Sie deshalb sofort mit Ihrem Arzt oder rufen Sie einen Notarzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Schwerwiegende allergische Reaktionen („Anaphylaxie“) sind bei Patienten, die IMULDOSA anwenden, selten (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen). Die Anzeichen umfassen:
 - Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
 - niedrigen Blutdruck, der Schwindel oder Benommenheit verursachen kann
 - Anschwellen von Gesicht, Lippen, Mund oder Hals.
- Häufige Anzeichen einer allergischen Reaktion schließen Hautausschlag und Nesselausschlag ein (diese können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Ustekinumab erhalten, allergische Lungenreaktionen und Lungenentzündung berichtet. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Husten, Atemnot und Fieber auftreten.

Wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion bekommen, kann Ihr Arzt beschließen, dass Sie IMULDOSA nicht wieder anwenden dürfen.

Infektionen – diese können eine dringende Behandlung notwendig machen. Sprechen Sie deshalb sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Infektionen der Nase oder des Halses und Erkältungen sind häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Infektionen der Atemwege treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Entzündungen des Gewebes unter der Haut („Zellulitis“) treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Gürtelrose (Art eines schmerzhaften Ausschlags mit Bläschen) tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

IMULDOSA kann Ihre Fähigkeit, Infektionen zu bekämpfen, herabsetzen. Einige Infektionen könnten einen schwerwiegenden Verlauf nehmen und können Infektionen einschließen, die durch Viren, Pilze, Bakterien (einschließlich Tuberkulose) oder Parasiten verursacht werden, darunter Infektionen, die hauptsächlich bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten (opportunistische Infektionen). Opportunistische Infektionen des Gehirns (Enzephalitis, Meningitis), der Lunge und des Auges wurden bei Patienten gemeldet, die mit Ustekinumab behandelt wurden.

Während der Anwendung von IMULDOSA müssen Sie auf Anzeichen einer Infektion achten. Diese sind:

- Fieber, grippeähnliche Symptome, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- Müdigkeitsgefühl oder Kurzatmigkeit; Husten, der nicht abklingt
- warme, gerötete und schmerzende Haut oder ein schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschen
- Brennen beim Wasserlassen
- Durchfall
- Sehstörungen oder Sehverlust
- Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit oder Verwirrtheit.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines dieser Anzeichen für eine Infektion bemerken. Dies können Anzeichen von Infektionen wie Atemwegsinfektionen, Hautinfektionen, Gürtelrose oder opportunistischen Infektionen sein, welche schwerwiegende Komplikationen verursachen können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendeine Infektion haben, die nicht abklingt oder immer wieder auftritt. Ihr Arzt kann beschließen, dass Sie IMULDOSA nicht anwenden dürfen, bis die Infektion abgeklungen ist. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie offene Schnittwunden oder andere Wundstellen haben, weil sich diese entzünden könnten.

Ablösen der Haut – stärkere Rötung und Ablösen der Haut über eine größere Fläche des Körpers können Anzeichen einer erythrodermischen Psoriasis oder exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) sein, die beide schwerwiegende Hautreaktionen sind. Sie müssen sofort mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken.

Andere Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Müdigkeitsgefühl
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- Juckreiz („Pruritus“)
- Rücken-, Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Halsentzündung
- Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle
- Nasennebenhöhlenentzündung

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Zahnentzündungen
- vaginale Hefepilzinfektion
- Depression
- verstopfte oder verklebte Nase
- Blutung, Bluterguss, Verhärtung, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle
- Schwächegefühl
- hängendes Augenlid und erschlaffte Muskeln auf einer Gesichtseite (Gesichtslähmung oder „Bell-Parese“), was normalerweise vorübergehend ist
- Veränderung der Psoriasis mit Rötung und neuen winzigen, gelben oder weißen Hautbläschen, manchmal mit Fieber einhergehend (pustulöse Psoriasis)
- Ablösen (Exfoliation) der Haut
- Akne

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Rötung und Ablösen der Haut über eine größere Fläche des Körpers, die mit Juckreiz oder Schmerzen einhergehen können (exfoliative Dermatitis). Ähnliche Symptome können sich manchmal im natürlichen Krankheitsverlauf einer Psoriasis entwickeln (erythrodermische Psoriasis).
- Entzündung der kleinen Blutgefäße, die zu einem Hautausschlag mit kleinen roten oder violetten Knötchen, Fieber oder Gelenkschmerzen (Vaskulitis) führen kann.

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Blasenbildung auf der Haut, die rot, juckend und schmerzhaft sein kann (bullöses Pemphigoid).
- Hautlupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (roter, erhabener, schuppiger Ausschlag an Hautstellen, die der Sonne ausgesetzt sind, möglicherweise mit Gelenkschmerzen).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IMULDOSA aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

- Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Bei Bedarf können die einzelnen IMULDOSA-Fertigspritzen einmalig bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für maximal 30 Tage gelagert werden. Dabei sind sie zum Schutz vor Licht im Originalkarton aufzubewahren. Notieren Sie das Datum, an dem die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen wurde, sowie das Verfalldatum bei Lagerung bei Raumtemperatur in den dafür vorgesehenen Feldern auf dem Umkarton. Das Verfalldatum bei Lagerung bei Raumtemperatur darf das auf dem Karton aufgedruckte ursprüngliche Verfalldatum nicht überschreiten. Sobald eine Spritze bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert wurde, soll sie nicht mehr in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Entsorgen Sie die Spritze, wenn sie nicht innerhalb der 30-Tage bei Raumtemperatur oder bis zum ursprünglichen Verfalldatum verwendet wird, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt.
- Die IMULDOSA-Fertigspritzen nicht schütteln. Längeres heftiges Schütteln kann das Arzneimittel schädigen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht mehr:

- nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- wenn die Flüssigkeit verfärbt oder trübe ist oder wenn Sie Fremdstoffe darin schweben sehen (siehe Abschnitt 6 „Wie IMULDOSA aussieht und Inhalt der Packung“)
- wenn Sie wissen oder glauben, dass es extremen Temperaturen ausgesetzt war (wie versehentliches Einfrieren oder Erhitzen)
- wenn das Produkt heftig geschüttelt wurde.

IMULDOSA ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. In der Spritze verbleibende Reste sollen entsorgt werden. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IMULDOSA enthält

- Der Wirkstoff ist Ustekinumab. Jede Fertigspritze enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80 (E433), Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Wie IMULDOSA aussieht und Inhalt der Packung

IMULDOSA ist eine farblose bis hellgelbe und klare bis leicht opaleszierende Lösung. Sie wird in einem Umkarton, der eine 1-ml-Fertigspritze aus Glas mit einer Einzeldosis enthält, geliefert. Jede Fertigspritze enthält 45 mg Ustekinumab in 0,5 ml Injektionslösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Hinweise zur Anwendung

Zu Beginn der Behandlung wird Ihnen medizinisches Personal bei Ihrer ersten Injektion helfen. Ihr Arzt kann jedoch entscheiden, dass Sie sich IMULDOSA selbst injizieren können. In diesem Fall werden Sie geschult, wie IMULDOSA injiziert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen zur Selbstinjektion haben.

- Mischen Sie IMULDOSA nicht mit anderen Injektionsflüssigkeiten
- Schütteln Sie die IMULDOSA-Fertigspritzen nicht, denn starkes Schütteln kann das Arzneimittel schädigen. Wenden Sie das Arzneimittel nicht an, wenn es stark geschüttelt wurde.

Abbildung 1 zeigt, wie die Fertigspritze aussieht.

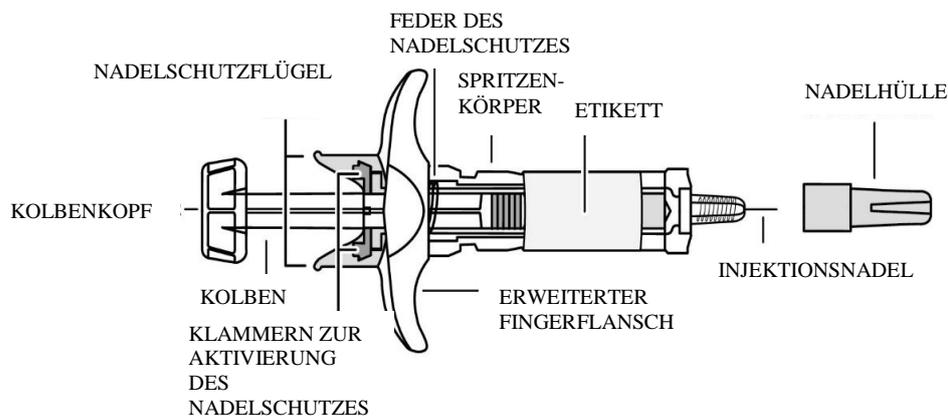


Abbildung 1

1. Prüfen Sie die Anzahl der Fertigspritzen und bereiten Sie das Material vor:

Vorbereitung für die Anwendung der Fertigspritze

- Nehmen Sie die Fertigspritze(n) aus dem Kühlschrank. Lassen Sie die Fertigspritze(n) ca. eine halbe Stunde stehen. Dadurch erreicht die Flüssigkeit eine angenehme Temperatur (Raumtemperatur) für die Injektion. Entfernen Sie während der Zeit bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht die Nadelhülle der Spritze
- Fassen Sie die Fertigspritze am Spritzenkörper mit der bedeckten Nadel aufwärts zeigend an
- Fassen Sie die Spritze nicht am Kolbenkopf, am Kolben, an den Nadelschutzflügeln oder der Nadelhülle an
- Ziehen Sie niemals am Kolben
- Nehmen Sie die Nadelhülle so lange nicht von der Spritze ab, bis Sie dazu angewiesen werden
- Berühren Sie nicht die Klammern zur Aktivierung des Nadelschutzes, um zu verhindern, dass die Nadel vorzeitig vom Nadelschutz umhüllt wird.

Prüfen Sie die Fertigspritze(n), um sicherzustellen, dass

- die Anzahl der Fertigspritzen und die Wirkstärke korrekt sind
 - Wenn Ihre Dosis 45 mg beträgt, bekommen Sie eine 45-mg-Fertigspritze mit IMULDOSA
 - Wenn Ihre Dosis 90 mg beträgt, bekommen Sie zwei 45-mg-Fertigspritzen mit IMULDOSA und Sie müssen sich zwei Injektionen verabreichen. Wählen Sie zwei unterschiedliche Stellen für diese Injektionen (z. B. eine Injektion in den rechten Oberschenkel und die andere Injektion in den linken Oberschenkel) und verabreichen Sie sich die Injektionen gleich nacheinander.
- es das richtige Arzneimittel ist

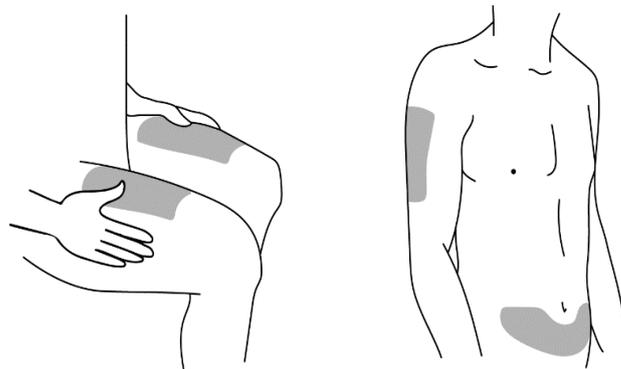
- das Verfalldatum nicht überschritten ist
- die Fertigspritze nicht beschädigt ist
- die Lösung in der Fertigspritze farblos bis leicht gelb und klar bis leicht opaleszierend ist
- die Lösung in der Fertigspritze nicht verfärbt oder trübe ist und keine Fremdstoffe enthält
- die Lösung in der Fertigspritze nicht gefroren ist.

Tragen Sie alles zusammen, was Sie benötigen und breiten Sie es auf einer sauberen Fläche aus. Dazu gehören antiseptische Tücher, ein Wattebausch oder Verbandmull und ein Behälter für die Spritzen.

2. Wählen Sie die Injektionsstelle und bereiten Sie diese vor:

Wählen Sie eine Injektionsstelle (siehe Abbildung 2)

- IMULDOSA wird unter die Haut (subkutan) gespritzt
- Gute Injektionsstellen sind der Oberschenkel oder der Bauchbereich mindestens 5 cm vom Nabel entfernt
- Wählen Sie wenn möglich keine Hautbereiche aus, die Anzeichen der Psoriasis zeigen
- Wenn Ihnen jemand dabei hilft, die Injektion zu geben, kann er oder sie auch die Oberarme als Injektionsstelle wählen.



*Die grau hinterlegten Stellen sind die empfohlenen Injektionsstellen.

Abbildung 2

Bereiten Sie die Injektionsstelle vor

- Waschen Sie Ihre Hände sehr sorgfältig mit Seife und warmem Wasser
- Wischen Sie die Injektionsstelle auf der Haut mit einem antiseptischen Tuch ab
- Berühren Sie diesen Bereich **nicht** wieder, bevor die Injektion gegeben wurde

3. Entfernen Sie die Nadelhülle (siehe Abbildung 3):

- Solange Sie nicht für die Injektion vorbereitet sind, sollte die Nadelhülle **nicht** entfernt werden
- Nehmen Sie die Fertigspritze auf, und halten Sie sie mit einer Hand am Spritzenkörper fest
- Ziehen Sie die Nadelhülle gerade ab und entsorgen Sie sie. Berühren Sie dabei nicht den Kolben

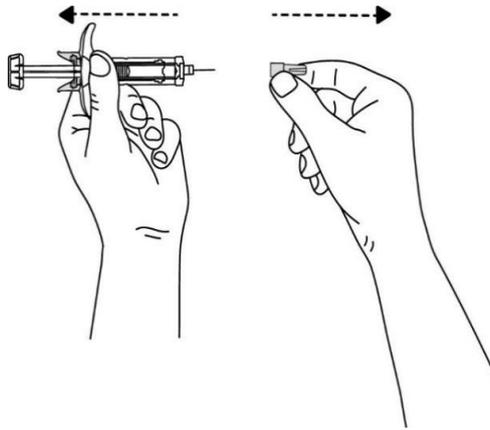


Abbildung 3

- Eventuell bemerken Sie eine Luftblase in der Fertigspritze oder einen Flüssigkeitstropfen am Ende der Nadel. Beides ist normal und muss nicht entfernt werden
- Berühren Sie die Nadel nicht und lassen Sie die Nadel nichts berühren
- Benutzen Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie ohne die Nadelhülle fallen gelassen wurde. Wenn dies geschehen ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker
- Injizieren Sie die Dosis sofort nach Entfernen der Nadelhülle.

4. Injizieren Sie die Dosis:

- Halten Sie die Fertigspritze mit einer Hand zwischen Mittel- und Zeigefinger und platzieren Sie den Daumen oben auf dem Kolbenkopf. Benutzen Sie die andere Hand, um die gereinigte Haut zwischen Daumen und Zeigefinger leicht zusammen zu drücken. Pressen Sie die Haut nicht fest zusammen.
- Ziehen Sie den Kolben niemals zurück.
- Stechen Sie die Nadel in einer einzigen und sanften Bewegung soweit es geht durch die Haut (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4

- Injizieren Sie das gesamte Arzneimittel, indem Sie den Kolben so lange herunterdrücken, bis sich der Kolbenkopf vollständig zwischen den Nadelschutzflügeln befindet (siehe Abbildung 5).

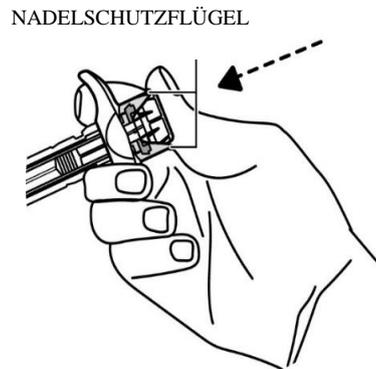


Abbildung 5

- Wenn der Kolben soweit heruntergedrückt wurde, wie es geht, lassen Sie den Druck weiterhin auf dem Kolbenkopf, ziehen Sie die Nadel aus der Haut heraus und lassen Sie sie los (siehe Abbildung 6).

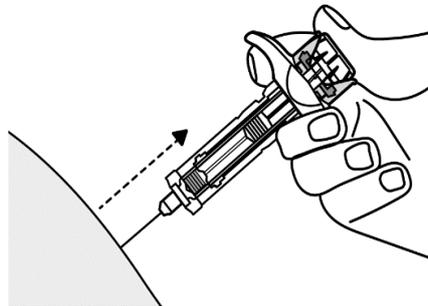


Abbildung 6

- Nehmen Sie den Daumen langsam vom Kolbenkopf, wie in Abbildung 7 gezeigt, um der leeren Spritze zu ermöglichen, sich nach oben zu bewegen, bis die ganze Nadel vom Nadelschutz bedeckt ist:

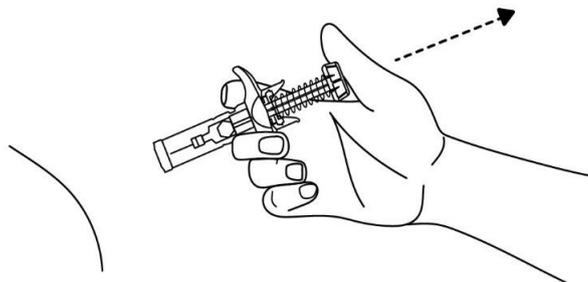


Abbildung 7

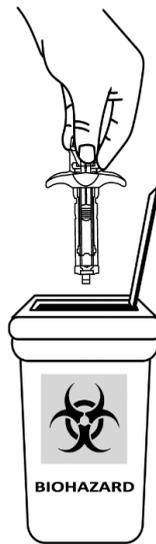
5. Nach der Injektion:

- Drücken Sie nach der Injektion für ein paar Sekunden ein antiseptisches Tuch auf die Injektionsstelle.

- An der Injektionsstelle kann sich ein wenig Blut oder Flüssigkeit befinden. Das ist normal.
- Sie können einen Wattebausch oder Verbandmull auf die Injektionsstelle drücken und für 10 Sekunden halten.
- Reiben Sie die Haut an der Injektionsstelle nicht. Wenn notwendig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.

6. Entsorgung:

- Gebrauchte Spritzen müssen in einem durchstechtsicheren Behälter, z. B. einem speziellen Spritzenbehälter (siehe Abbildung 8), entsorgt werden. Benutzen Sie eine Spritze zu Ihrer eigenen Sicherheit oder der Sicherheit anderer niemals noch einmal. Der Spritzenbehälter ist gemäß den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen.
- Antiseptische Tücher und anderes Material können mit dem normalen Abfall entsorgt werden.



BIOGEFÄHRLICHE STOFFE

Abbildung 8

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

IMULDOSA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ustekinumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Diese Packungsbeilage wurde für Patienten bzw. für Betreuungspersonen erstellt, die dieses Arzneimittel anwenden. Falls Sie ein Elternteil oder eine Betreuungsperson sind, die IMULDOSA einem Kind verabreicht, lesen Sie bitte diese Informationen besonders sorgfältig.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IMULDOSA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMULDOSA beachten?
3. Wie ist IMULDOSA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IMULDOSA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IMULDOSA und wofür wird es angewendet?

Was ist IMULDOSA?

IMULDOSA enthält den Wirkstoff „Ustekinumab“, einen monoklonalen Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Proteine, die bestimmte Proteine im Körper erkennen und spezifisch an diese binden.

IMULDOSA gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Immunsuppressiva“ bezeichnet werden. Diese Arzneimittel wirken durch Abschwächung eines Teils des Immunsystems.

Wofür wird IMULDOSA angewendet?

IMULDOSA wird zur Behandlung der folgenden entzündlichen Erkrankungen angewendet:

- Plaque-Psoriasis (bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren)
- Psoriatische Arthritis (bei Erwachsenen)
- mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn (bei Erwachsenen)

Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis ist eine entzündliche Hauterkrankung, die sich auf die Haut und die Nägel auswirkt. IMULDOSA wird die Entzündung und andere Anzeichen der Erkrankung vermindern.

IMULDOSA wird bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet, die Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie nicht anwenden können oder die auf diese Behandlungen nicht angesprochen haben.

IMULDOSA wird bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet, die eine Phototherapie oder andere systemische Therapien nicht vertragen haben bzw. die auf diese Behandlungen nicht angesprochen haben.

Psoriatische Arthritis

Die psoriatische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die im Allgemeinen mit einer Psoriasis einhergeht. Wenn bei Ihnen eine aktive psoriatische Arthritis vorliegt, werden Sie zuerst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht ausreichend ansprechen, können Sie IMULDOSA erhalten, um:

- die Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung zu lindern.
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern.
- die Schädigung Ihrer Gelenke zu verlangsamen.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung. Wenn Sie Morbus Crohn haben, werden Ihnen zuerst andere Arzneimittel gegeben. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht ausreichend ansprechen oder Sie diese nicht vertragen, erhalten Sie möglicherweise IMULDOSA, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung zu vermindern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMULDOSA beachten?

IMULDOSA darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch gegen Ustekinumab** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie eine aktive Infektion haben**, die von Ihrem Arzt als bedeutend eingestuft wird.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie IMULDOSA anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie IMULDOSA anwenden. Vor jeder Behandlung wird Ihr Arzt prüfen, wie gut es Ihnen geht. Stellen Sie sicher, dass Sie Ihren Arzt vor jeder Behandlung über alle Krankheiten, die Sie haben, informieren. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie kürzlich in der Nähe von jemandem waren, der Tuberkulose haben könnte. Ihr Arzt wird Sie untersuchen und einen Tuberkulostest durchführen, bevor Sie IMULDOSA bekommen. Wenn Ihr Arzt glaubt, dass Sie ein Risiko haben, eine Tuberkulose zu bekommen, werden Sie eventuell Arzneimittel zu deren Behandlung erhalten.

Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen

IMULDOSA kann schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergischer Reaktionen und Infektionen, verursachen. Während Sie IMULDOSA anwenden, müssen Sie auf bestimmte Krankheitsanzeichen achten. Siehe in der vollständigen Liste dieser Nebenwirkungen unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4.

Informieren Sie Ihren Arzt vor Anwendung von IMULDOSA,

- **wenn Sie jemals eine allergische Reaktion auf IMULDOSA hatten.** Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- **wenn Sie jemals eine Krebserkrankung hatten** - weil Immunsuppressiva wie IMULDOSA Teile des Immunsystems schwächen. Dadurch kann sich das Krebsrisiko erhöhen.
- **wenn Sie wegen Schuppenflechte mit anderen biologischen Arzneimitteln (ein Arzneimittel, das aus einer biologischen Quelle hergestellt und in der Regel durch Injektion verabreicht wird) behandelt wurden** - kann das Krebsrisiko höher sein.
- **wenn Sie eine Infektion haben oder kürzlich hatten.**
- **wenn Sie neue oder sich verändernde Stellen haben**, die sich innerhalb einer Psoriasisfläche oder auf der gesunden Haut zeigen.

- **wenn Sie irgendeine andere Behandlung gegen Psoriasis und/oder psoriatische Arthritis erhalten** - wie z. B. ein anderes Immunsuppressivum oder eine Phototherapie (dabei wird Ihr Körper mit speziellem ultraviolettem (UV) Licht behandelt). Diese Behandlungen können ebenfalls Teile Ihres Immunsystems schwächen. Die Anwendung dieser Therapien zusammen mit IMULDOSA wurde bisher nicht untersucht. Es ist jedoch möglich, dass sie das Risiko von Erkrankungen, die mit einem geschwächten Immunsystem im Zusammenhang stehen, erhöhen.
- **wenn Sie Injektionen zur Behandlung von Allergien erhalten oder jemals erhalten haben** – es ist nicht bekannt, ob IMULDOSA Auswirkungen darauf hat.
- **wenn Sie 65 Jahre oder älter sind** – Sie sind dann wahrscheinlich anfälliger für Infektionen.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor IMULDOSA angewendet wird.

Bei einigen Patienten sind während der Behandlung mit Ustekinumab Lupus-ähnliche Reaktionen, einschließlich Hautlupus oder Lupus-ähnlichem Syndrom, aufgetreten. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen ein roter, erhabener, schuppiger Ausschlag, manchmal mit einem dunkleren Rand, in Hautbereichen, die der Sonne ausgesetzt sind, oder zusammen mit Gelenkschmerzen auftritt.

Herzattacken und Schlaganfälle

In einer Studie wurden bei Patienten mit Psoriasis, die mit Ustekinumab behandelt wurden, Herzattacken und Schlaganfälle beobachtet. Ihr Arzt wird Ihre Risikofaktoren für Herzerkrankungen und Schlaganfälle regelmäßig überprüfen, um sicherzustellen, dass diese angemessen behandelt werden. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Brustschmerzen, Schwäche oder ein ungewöhnliches Gefühl auf einer Seite Ihres Körpers, ein erschlafftes Gesicht oder Sprach- oder Sehstörungen entwickeln.

Kinder und Jugendliche

IMULDOSA wird für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren mit Psoriasis sowie für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn nicht empfohlen, weil es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von IMULDOSA zusammen mit anderen Arzneimitteln und Impfstoffen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker:

- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.
- wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder geimpft werden sollen. Einige Impfstoffarten (Lebendimpfstoffe) sollen während der Anwendung von IMULDOSA nicht angewendet werden.
- Wenn Sie IMULDOSA während der Schwangerschaft erhalten haben, informieren Sie den Arzt Ihres Babys über Ihre Behandlung mit IMULDOSA, bevor das Baby einen Impfstoff erhält, einschließlich Lebendimpfstoffe, wie z. B. den BCG-Impfstoff (zur Vorbeugung von Tuberkulose). Lebendimpfstoffe werden für Ihr Baby in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt nicht empfohlen, wenn Sie IMULDOSA während der Schwangerschaft erhalten haben, es sei denn, der Arzt Ihres Babys empfiehlt etwas anderes.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- Ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen wurde bei Säuglingen, die IMULDOSA im Mutterleib ausgesetzt waren, nicht festgestellt. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen mit IMULDOSA bei schwangeren Frauen vor. Daher ist die Anwendung von IMULDOSA während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, wird Ihnen geraten, eine Schwangerschaft zu vermeiden und Sie müssen während der Anwendung von IMULDOSA und für mindestens 15 Wochen nach der letzten IMULDOSA-Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

- IMULDOSA kann über die Plazenta in das ungeborene Kind übergehen. Wenn Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, besteht für Ihr Baby möglicherweise ein höheres Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten und anderen medizinischen Fachkräften mitteilen, ob Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, bevor das Baby geimpft wird. Lebendimpfstoffe wie der BCG-Impfstoff (zur Vorbeugung von Tuberkulose) werden für Ihr Baby in den ersten zwölf Monaten nach der Geburt nicht empfohlen, wenn Sie während der Schwangerschaft IMULDOSA erhalten haben, es sei denn, der Arzt Ihres Babys empfiehlt etwas anderes.
- Ustekinumab kann in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen. Sie sollten zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie eher stillen sollten oder IMULDOSA anwenden - beides zusammen dürfen Sie nicht machen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

IMULDOSA enthält Polysorbat

IMULDOSA enthält 0,05 mg Polysorbat 80 pro Dosiervolumen, entsprechend 0,04 mg / 90-mg-Dosis.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist IMULDOSA anzuwenden?

Es ist vorgesehen, dass IMULDOSA unter Anleitung und Überwachung eines Arztes angewendet wird, der Erfahrungen in der Behandlung von Erkrankungen hat, für die IMULDOSA bestimmt ist.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wann Sie Ihre Injektionen und Ihre Folgetermine haben werden.

Wie viel IMULDOSA angewendet wird

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel und wie lange Sie IMULDOSA benötigen.

Erwachsene ab 18 Jahren

Psoriasis oder psoriatische Arthritis

- Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 45 mg IMULDOSA. Patienten, die mehr als 100 Kilogramm (kg) wiegen, können eine Anfangsdosis von 90 mg statt 45 mg bekommen.
- Nach der Anfangsdosis werden Sie die nächste Dosis 4 Wochen später bekommen und dann alle 12 Wochen. Die nachfolgenden Dosen entsprechen in der Regel der Anfangsdosis.

Morbus Crohn

- Bei der Behandlung wird Ihnen die erste Dosis von etwa 6 mg/kg IMULDOSA von Ihrem Arzt über einen Tropf in Ihre Armvene (intravenöse Infusion) gegeben. Nach der Anfangsdosis erhalten Sie als nächste Dosis 90 mg IMULDOSA nach 8 Wochen und danach alle 12 Wochen als Injektion unter die Haut („subkutan“).
- Bei einigen Patienten kann 90 mg IMULDOSA nach der ersten Injektion unter die Haut alle 8 Wochen gegeben werden. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollten.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren

Psoriasis

- Der Arzt wird die richtige Dosis für Sie bestimmen, einschließlich der Menge (Volumen) von

IMULDOSA, die injiziert werden soll, damit die richtige Dosis gegeben wird. Die richtige Dosis für Sie hängt von Ihrem Körpergewicht jeweils zum Zeitpunkt der Verabreichung ab

- Wenn Sie weniger als 60 kg wiegen, steht keine IMULDOSA-Dosierungsform zur Verfügung. Bei Kindern, die weniger als 60 kg wiegen, sollten daher andere Ustekinumab-Präparate angewendet werden.
- Wenn Sie 60 kg bis 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene IMULDOSA-Dosis 45 mg.
- Wenn Sie mehr als 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene IMULDOSA-Dosis 90 mg.
- Nach der Anfangsdosis werden Sie die nächste Dosis 4 Wochen später bekommen und dann alle 12 Wochen.

Wie IMULDOSA verabreicht wird

- IMULDOSA wird unter die Haut („subkutan“) gespritzt. Zu Beginn Ihrer Behandlung kann das medizinische oder Pflegepersonal IMULDOSA injizieren.
- Sie können jedoch gemeinsam mit Ihrem Arzt beschließen, dass Sie sich IMULDOSA selbst injizieren können. In diesem Fall werden Sie geschult, wie Sie sich IMULDOSA selbst injizieren können.
- Für Hinweise, wie IMULDOSA injiziert wird, siehe „Hinweise zur Anwendung“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen zur Selbstinjektion haben.

Wenn Sie eine größere Menge von IMULDOSA angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel IMULDOSA angewendet haben oder Ihnen zu viel IMULDOSA gegeben wurde, sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder Apotheker. Nehmen Sie immer den Umkarton des Arzneimittels mit, auch wenn dieser leer ist.

Wenn Sie die Anwendung von IMULDOSA vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von IMULDOSA abbrechen

Es ist nicht gefährlich, die Anwendung von IMULDOSA abzubrechen. Wenn Sie diese abbrechen, könnten Ihre Symptome jedoch wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Manche Patienten können schwerwiegende Nebenwirkungen bekommen, die eine dringende Behandlung notwendig machen können.

Allergische Reaktionen – diese können eine dringende Behandlung notwendig machen. Sprechen Sie deshalb sofort mit Ihrem Arzt oder rufen Sie einen Notarzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Schwerwiegende allergische Reaktionen („Anaphylaxie“) sind bei Patienten, die IMULDOSA anwenden, selten (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen). Die Anzeichen umfassen:
 - Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
 - niedrigen Blutdruck, der Schwindel oder Benommenheit verursachen kann
 - Anschwellen von Gesicht, Lippen, Mund oder Hals.

- Häufige Anzeichen einer allergischen Reaktion schließen Hautausschlag und Nesselausschlag ein (diese können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Ustekinumab erhalten, allergische Lungenreaktionen und Lungenentzündung berichtet. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Husten, Atemnot und Fieber auftreten.

Wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion bekommen, kann Ihr Arzt beschließen, dass Sie IMULDOSA nicht wieder anwenden dürfen.

Infektionen – diese können eine dringende Behandlung notwendig machen. Sprechen Sie deshalb sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Infektionen der Nase oder des Halses und Erkältungen sind häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Infektionen der Atemwege treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Entzündungen des Gewebes unter der Haut („Zellulitis“) treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Gürtelrose (Art eines schmerzhaften Ausschlags mit Bläschen) tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

IMULDOSA kann Ihre Fähigkeit, Infektionen zu bekämpfen, herabsetzen. Einige Infektionen könnten einen schwerwiegenden Verlauf nehmen und können Infektionen einschließen, die durch Viren, Pilze, Bakterien (einschließlich Tuberkulose) oder Parasiten verursacht werden, darunter Infektionen, die hauptsächlich bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten (opportunistische Infektionen). Opportunistische Infektionen des Gehirns (Enzephalitis, Meningitis), der Lunge und des Auges wurden bei Patienten gemeldet, die mit Ustekinumab behandelt wurden.

Während der Anwendung von IMULDOSA müssen Sie auf Anzeichen einer Infektion achten. Diese sind:

- Fieber, grippeähnliche Symptome, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- Müdigkeitsgefühl oder Kurzatmigkeit; Husten, der nicht abklingt
- warme, gerötete und schmerzende Haut oder ein schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschen
- Brennen beim Wasserlassen
- Durchfall
- Sehstörungen oder Sehverlust
- Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit oder Verwirrtheit.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines dieser Anzeichen für eine Infektion bemerken. Dies können Anzeichen von Infektionen wie Atemwegsinfektionen, Hautinfektionen, Gürtelrose oder opportunistischen Infektionen sein, welche schwerwiegende Komplikationen verursachen können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendeine Infektion haben, die nicht abklingt oder immer wieder auftritt. Ihr Arzt kann beschließen, dass Sie IMULDOSA nicht anwenden dürfen, bis die Infektion abgeklungen ist. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie offene Schnittwunden oder andere Wundstellen haben, weil sich diese entzünden könnten.

Ablösen der Haut – stärkere Rötung und Ablösen der Haut über eine größere Fläche des Körpers können Anzeichen einer erythrodermischen Psoriasis oder exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) sein, die beide schwerwiegende Hautreaktionen sind. Sie müssen sofort mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken.

Andere Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Müdigkeitsgefühl
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- Juckreiz („Pruritus“)
- Rücken-, Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Halsentzündung
- Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle
- Nasennebenhöhlenentzündung

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Zahnentzündungen
- vaginale Hefepilzinfektion
- Depression
- verstopfte oder verklebte Nase
- Blutung, Bluterguss, Verhärtung, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle
- Schwächegefühl
- hängendes Augenlid und erschlaffte Muskeln auf einer Gesichtseite (Gesichtslähmung oder „Bell-Parese“), was normalerweise vorübergehend ist
- Veränderung der Psoriasis mit Rötung und neuen winzigen, gelben oder weißen Hautbläschen, manchmal mit Fieber einhergehend (pustulöse Psoriasis)
- Ablösen (Exfoliation) der Haut
- Akne

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Rötung und Ablösen der Haut über eine größere Fläche des Körpers, die mit Juckreiz oder Schmerzen einhergehen können (exfoliative Dermatitis). Ähnliche Symptome können sich manchmal im natürlichen Krankheitsverlauf einer Psoriasis entwickeln (erythrodermische Psoriasis).
- Entzündung der kleinen Blutgefäße, die zu einem Hautausschlag mit kleinen roten oder violetten Knötchen, Fieber oder Gelenkschmerzen (Vaskulitis) führen kann.

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Blasenbildung auf der Haut, die rot, juckend und schmerzhaft sein kann (bullöses Pemphigoid).
- Hautlupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (roter, erhabener, schuppiger Ausschlag an Hautstellen, die der Sonne ausgesetzt sind, möglicherweise mit Gelenkschmerzen).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IMULDOSA aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

- Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Bei Bedarf können die einzelnen IMULDOSA Fertigspritzen einmalig bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für maximal 30 Tage gelagert werden. Dabei sind sie zum Schutz vor Licht im Originalkarton aufzubewahren. Notieren Sie das Datum, an dem die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen wurde sowie das Verfalldatum bei Lagerung bei Raumtemperatur in den dafür vorgesehenen Feldern auf dem Umkarton. Das Verfalldatum bei Lagerung bei Raumtemperatur darf das auf dem Karton aufgedruckte ursprüngliche Verfalldatum nicht überschreiten. Sobald eine Spritze bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert wurde, soll sie nicht mehr in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Entsorgen Sie die Spritze, wenn sie nicht innerhalb der 30 Tage Lagerung bei Raumtemperatur oder bis zum ursprünglichen Verfalldatum verwendet wird, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt.
- Die IMULDOSA-Fertigspritzen nicht schütteln. Längeres heftiges Schütteln kann das Arzneimittel schädigen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht mehr:

- nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- wenn die Flüssigkeit verfärbt oder trübe ist oder wenn Sie Fremdstoffe darin schweben sehen (siehe Abschnitt 6 „Wie IMULDOSA aussieht und Inhalt der Packung“)
- wenn Sie wissen oder glauben, dass es extremen Temperaturen ausgesetzt war (wie versehentliches Einfrieren oder Erhitzen)
- wenn das Produkt heftig geschüttelt wurde.

IMULDOSA ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. In der Spritze verbleibende Reste sollen entsorgt werden. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IMULDOSA enthält

- Der Wirkstoff ist Ustekinumab. Jede Fertigspritze enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80 (E433), Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Wie IMULDOSA aussieht und Inhalt der Packung

IMULDOSA ist eine farblose bis hellgelbe und klare bis leicht opaleszierende Lösung. Sie wird in einem Umkarton, der eine 1-ml-Fertigspritze aus Glas mit einer Einzeldosis enthält, geliefert. Jede Fertigspritze enthält 90 mg Ustekinumab in 1 ml Injektionslösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Hinweise zur Anwendung

Zu Beginn der Behandlung wird Ihnen medizinisches Personal bei Ihrer ersten Injektion helfen. Ihr Arzt kann jedoch entscheiden, dass Sie sich IMULDOSA selbst injizieren können. In diesem Fall werden Sie geschult, wie IMULDOSA injiziert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen zur Selbstinjektion haben.

- Mischen Sie IMULDOSA nicht mit anderen Injektionsflüssigkeiten
- Schütteln Sie die IMULDOSA-Fertigspritzen nicht, denn starkes Schütteln kann das Arzneimittel schädigen. Wenden Sie das Arzneimittel nicht an, wenn es stark geschüttelt wurde.

Abbildung 1 zeigt, wie die Fertigspritze aussieht.

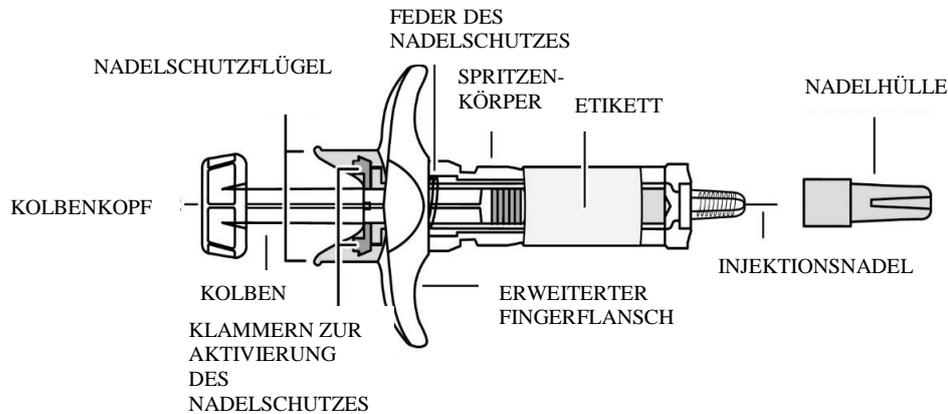


Abbildung 1

1. Prüfen Sie die Anzahl der Fertigspritzen und bereiten Sie das Material vor:

Vorbereitung für die Anwendung der Fertigspritze

- Nehmen Sie die Fertigspritze(n) aus dem Kühlschrank. Lassen Sie die Fertigspritze(n) ca. eine halbe Stunde stehen. Dadurch erreicht die Flüssigkeit eine angenehme Temperatur (Raumtemperatur) für die Injektion. Entfernen Sie während der Zeit bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht die Nadelhülle der Spritze
- Fassen Sie die Fertigspritze am Spritzenkörper mit der bedeckten Nadel aufwärts zeigend an
- Fassen Sie die Spritze nicht am Kolbenkopf, am Kolben, an den Nadelschutzflügeln oder der Nadelhülle an
- Ziehen Sie niemals am Kolben
- Nehmen Sie die Nadelhülle so lange nicht von der Spritze ab, bis Sie dazu angewiesen werden
- Berühren Sie nicht die Klammern zur Aktivierung des Nadelschutzes, um zu verhindern, dass die Nadel vorzeitig vom Nadelschutz umhüllt wird.

Prüfen Sie die Fertigspritze(n), um sicherzustellen, dass

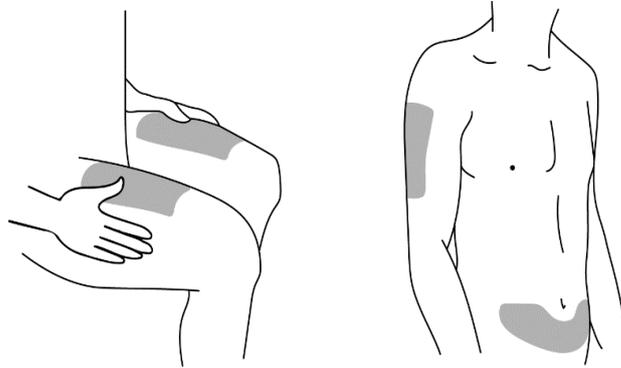
- die Anzahl der Fertigspritzen und die Wirkstärke korrekt sind
 - Wenn Ihre Dosis 90 mg beträgt, bekommen Sie eine 90-mg-Fertigspritze mit IMULDOSA
- es das richtige Arzneimittel ist
- das Verfalldatum nicht überschritten ist
- die Fertigspritze nicht beschädigt ist
- die Lösung in der Fertigspritze farblos bis leicht gelb und klar bis leicht opaleszierend ist
- die Lösung in der Fertigspritze nicht verfärbt oder trübe ist und keine Fremdstoffe enthält
- die Lösung in der Fertigspritze nicht gefroren ist.

Tragen Sie alles zusammen, was Sie benötigen und bereiten Sie es auf einer sauberen Fläche aus. Dazu gehören antiseptische Tücher, ein Wattebausch oder Verbandmull und ein Behälter für die Spritzen.

2. Wählen Sie die Injektionsstelle und bereiten Sie diese vor:

Wählen Sie eine Injektionsstelle (siehe Abbildung 2)

- IMULDOSA wird unter die Haut (subkutan) gespritzt
- Gute Injektionsstellen sind der Oberschenkel oder der Bauchbereich mindestens 5 cm vom Nabel entfernt
- Wählen Sie wenn möglich keine Hautbereiche aus, die Anzeichen der Psoriasis zeigen
- Wenn Ihnen jemand dabei hilft, die Injektion zu geben, kann er oder sie auch die Oberarme als Injektionsstelle wählen.



*Die grau hinterlegten Stellen sind die empfohlenen Injektionsstellen.

Abbildung 2

Bereiten Sie die Injektionsstelle vor

- Waschen Sie Ihre Hände sehr sorgfältig mit Seife und warmem Wasser
- Wischen Sie die Injektionsstelle auf der Haut mit einem antiseptischen Tuch ab
- Berühren Sie diesen Bereich **nicht** wieder, bevor die Injektion gegeben wurde

3. Entfernen Sie die Nadelhülle (siehe Abbildung 3):

- Solange Sie nicht für die Injektion vorbereitet sind, sollte die Nadelhülle **nicht** entfernt werden
- Nehmen Sie die Fertigspritze auf, und halten Sie sie mit einer Hand am Spritzenkörper fest
- Ziehen Sie die Nadelhülle gerade ab und entsorgen Sie sie. Berühren Sie dabei nicht den Kolben

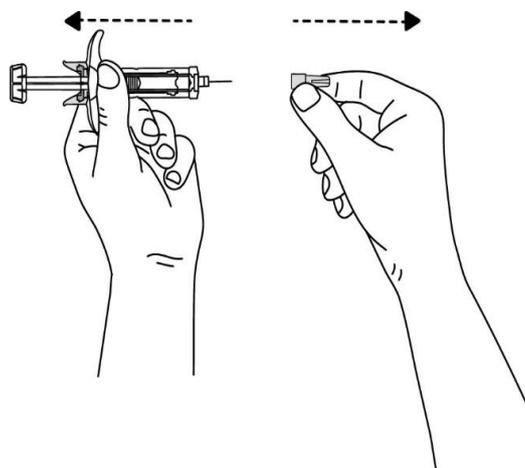


Abbildung 3

- Eventuell bemerken Sie eine Luftblase in der Fertigspritze oder einen Flüssigkeitstropfen am Ende der Nadel. Beides ist normal und muss nicht entfernt werden
- Berühren Sie die Nadel nicht und lassen Sie die Nadel nichts berühren

- Benutzen Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie ohne die Nadelhülle fallen gelassen wurde. Wenn dies geschehen ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker
- Injizieren Sie die Dosis sofort nach Entfernen der Nadelhülle.

4. Injizieren Sie die Dosis:

- Halten Sie die Fertigspritze mit einer Hand zwischen Mittel- und Zeigefinger und platzieren Sie den Daumen oben auf dem Kolbenkopf. Benutzen Sie die andere Hand, um die gereinigte Haut zwischen Daumen und Zeigefinger leicht zusammen zu drücken. Pressen Sie die Haut nicht fest zusammen.
- Ziehen Sie den Kolben niemals zurück.
- Stechen Sie die Nadel in einer einzigen und sanften Bewegung soweit es geht durch die Haut (siehe Abbildung 4).

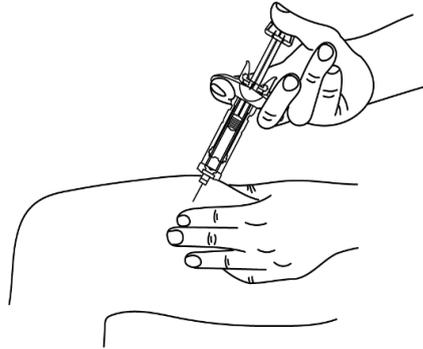


Abbildung 4

- Injizieren Sie das gesamte Arzneimittel, indem Sie den Kolben so lange herunterdrücken, bis sich der Kolbenkopf vollständig zwischen den Nadelschutzflügeln befindet (siehe Abbildung 5).

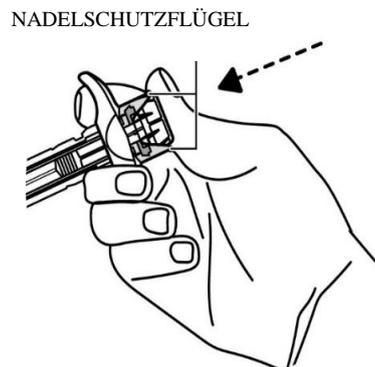


Abbildung 5

- Wenn der Kolben soweit heruntergedrückt wurde, wie es geht, lassen Sie den Druck weiterhin auf dem Kolbenkopf, ziehen Sie die Nadel aus der Haut heraus und lassen Sie sie los (siehe Abbildung 6).

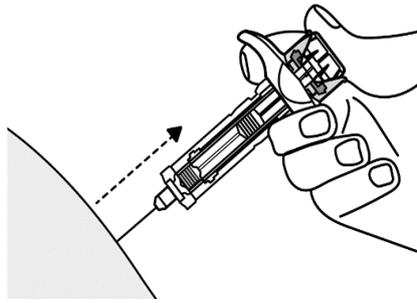


Abbildung 6

- Nehmen Sie den Daumen langsam vom Kolbenkopf, wie in Abbildung 7 gezeigt, um der leeren Spritze zu ermöglichen, sich nach oben zu bewegen, bis die ganze Nadel vom Nadelschutz bedeckt ist:

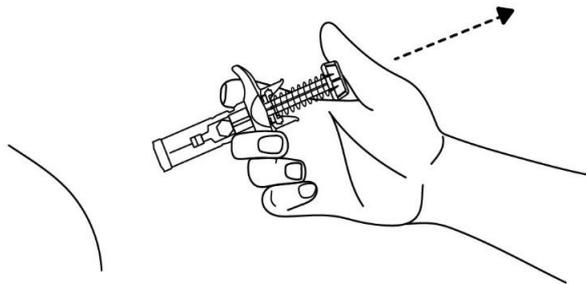


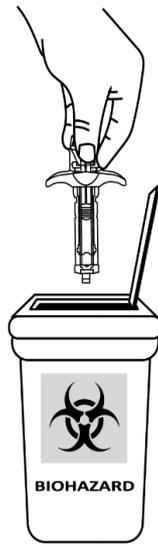
Abbildung 7

5. Nach der Injektion:

- Drücken Sie nach der Injektion für ein paar Sekunden ein antiseptisches Tuch auf die Injektionsstelle.
- An der Injektionsstelle kann sich ein wenig Blut oder Flüssigkeit befinden. Das ist normal.
- Sie können einen Wattebausch oder Verbandmull auf die Injektionsstelle drücken und für 10 Sekunden halten.
- Reiben Sie die Haut an der Injektionsstelle nicht. Wenn notwendig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.

6. Entsorgung:

- Gebrauchte Spritzen müssen in einem durchstechsicheren Behälter, z. B. einem speziellen Spritzenbehälter (siehe Abbildung 8), entsorgt werden. Benutzen Sie eine Spritze zu Ihrer eigenen Sicherheit oder der Sicherheit anderer niemals noch einmal. Der Spritzenbehälter ist gemäß den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen
- Antiseptische Tücher und anderes Material können mit dem normalen Abfall entsorgt werden.



BIOGEFÄHRLICHE STOFFE

Abbildung 8