BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uzpruvo 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 130 mg ustekinumab i 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1κ antistof mod fremstillet i en murin myelom cellelinje ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 0,4 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Opløsningen er klar, farveløs til lys gul og praktisk talt fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Crohns sygdom hos voksne

Uzpruvo er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en TNF-alfa-antagonist.

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter

Uzpruvo er indiceret til behandling af pædiatriske patienter, fra 2 år og ældre, med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, og som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for enten konventionel eller biologisk behandling.

Colitis ulcerosa

Uzpruvo er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel.

4.2 Dosering og administration

Uzpruvo koncentrat til infusionsvæske er beregnet til brug under vejledning og supervision af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af Crohns sygdom. Uzpruvo koncentrat til infusionsvæske må kun anvendes som intravenøs induktionsdosis.

Dosering

Crohns sygdom og colitis ulcerosa
Behandling med Uzpruvo skal påbegyndes med en enkelt intravenøs dosis baseret på kropsvægt. Infusionsvæsken skal fremstilles ud fra det antal hætteglas med Uzpruvo 130 mg, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 6.6, fortynding).

Tabel1 Initial intravenøs dosis af Uzpruvo

Kropsvægt på doseringstidspunktet	**Anbefalet dosis[a]**	**Antal hætteglas med 130 mg**
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a]Cirka 6 mg/kg

Den første subkutane dosis skal gives i uge 8 efter den intravenøse dosis. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for Uzpruvo injektionsvæske, opløsning (hætteglas) og injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte for oplysninger om dosering af det efterfølgende subkutane regime.

Ældre
Dosisjustering hos ældre patienter (≥ 65 år) er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og leverfunktion
Uzpruvo er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosis.

Pædiatrisk population

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter (2 år og ældre)
Patienter, der vejer mindre end 40 kg (BSA-baseret dosering)
Behandling skal påbegyndes med en enkelt intravenøs dosis baseret på patientens legemsoverflade (BSA), se tabel 2. Infusionsvæsken skal fremstilles ud fra infusionsvæskevolumen fra samlede antal hætteglas med Uzpruvo 130 mg, som er angivet i tabel 2.

Tabel 2: Initial intravenøs dosis af Uzpruvo

Patientens BSA-interval (m^2) på doseringstidspunktet Kropsvægt < 40 kg	**Anbefalet dosis (mg)**	**Mængde infusionsopløsning (ml)**	**Antal hætteglas med 130 mg**
0,40 til <0,62	130 mg	26 ml	1 hætteglas
0,62 til <0,95	200 mg	40 ml	2 hætteglas
0,95 til <1,25	260 mg	52 ml	2 hætteglas
≥1,25	325 mg	65 ml	3 hætteglas

Patienter, som vejer mindst 40 kg (vægtbaseret dosering)
Behandling med Uzpruvo skal påbegyndes med en enkelt intravenøs dosis baseret på kropsvægt. Infusionsvæsken skal fremstilles ud fra det antal hætteglas med Uzpruvo 130 mg, som er angivet i tabel 3 (se pkt. 6.6, fortynding).

Tabel 3 Initial intravenøs dosis af Uzpruvo

Kropsvægt på doseringstidspunktet	**Anbefalet dosis[a]**	**Antal hætteglas med 130 mg**
≥ 40 kg til ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Cirka 6 mg/kg

Den første subkutane dosis skal gives i uge 8 efter den intravenøse dosis. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for Uzpruvo injektionsvæske, opløsning (hætteglas) og produktresuméet for injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte for oplysninger om dosering af det efterfølgende subkutane regime.

Uzpruvos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter, under 2 år og mindre end 10 kg, ved behandling af Crohns sygdom er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Pædiatrisk colitis ulcerosa
Uzpruvos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 18 år ved behandling af colitis ulcerosa er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Uzpruvo 130 mg er kun til intravenøs anvendelse. Det skal administreres i løbet af mindst en time. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk vigtig, aktiv infektion (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Ustekinumab kan øge risikoen for infektioner samt reaktivere latente infektioner.
I kliniske studier og et observationsstudie efter markedsføringen hos patienter med psoriasis er der observeret alvorlige bakterie-, svampe- og virusinfektioner hos patienter, der fik ustekinumab (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner, herunder reaktivering af tuberkulose, andre opportunistiske bakterielle infektioner (herunder atypisk mykobakteriel infektion, listeria-meningitis, legionærsyge og nokardiose), opportunistiske svampeinfektioner, opportunistiske virusinfektioner (herunder encephalitis forårsaget af herpes simplex 2) og parasitære infektioner (herunder okulær toksoplasmose), hos patienter, der fik ustekinumab.

Der skal udvises forsigtighed, når det overvejes at anvende Uzpruvo til patienter med en kronisk infektion eller tidligere recidiverende infektioner (se pkt. 4.3).
Inden behandling med Uzpruvo påbegyndes, skal patienterne vurderes med hensyn til tuberkulose. Uzpruvo må ikke gives til patienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling af latent tuberkuloseinfektion skal påbegyndes før administration af Uzpruvo. Antituberkuløs behandling skal også overvejes, inden behandling med Uzpruvo påbegyndes til patienter med latent eller aktiv tuberkulose, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes. Patienter, der får Uzpruvo, skal monitoreres nøje med henblik på tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen.

Patienterne skal have besked om at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer, der tyder på en infektion. En patient, der udvikler en alvorlig infektion, skal monitoreres nøje, og Uzpruvo må ikke indgives, før infektionen har fortaget sig.

Maligniteter

Immunsuppressiva som ustekinumab har et potentiale for at øge risikoen for maligniteter. Nogle patienter, der har fået ustekinumab i kliniske studier og i et observationsstudie efter markedsføringen hos patienter med psoriasis, har udviklet kutane og ikke-kutane maligniteter (se pkt. 4.8). Risikoen for malignitet kan være forhøjet hos psoriasispatienter, som er blevet behandlet med andre biologiske lægemidler i løbet af deres sygdom.

Der er ikke udført studier af deltagelse af patienter, der har eller har haft maligniteter, eller studier, hvor der fortsat gives behandling til patienter, der udvikler en malignitet under behandlingen med ustekinumab. Der skal derfor udvises forsigtighed, når det overvejes at give Uzpruvo til disse patienter.

Alle patienter, og især patienter over 60 år, patienter med langvarig immunsuppression i anamnesen og patienter, der tidligere har fået behandling med PUVA (psoralen ultraviolet A-lys), skal monitoreres for forekomst af hudkræft (se pkt. 4.8).

Systemiske og respiratoriske overfølsomhedsreaktioner

Systemiske
Efter markedsføringen er der indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner, som i nogle tilfælde er indtruffet flere dage efter behandlingen. Tilfælde af anafylaksi og angioødem er forekommet. Hvis der opstår en anafylaktisk eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal en passende behandling iværksættes, og behandling med Uzpruvo skal seponeres (se pkt. 4.8).

Infusionsrelaterede reaktioner
Der blev observeret infusionsrelaterede reaktioner i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner på infusionen, er blevet rapporteret efter markedsføringen. Hvis der observeres en alvorlig eller livstruende reaktion, skal passende behandling iværksættes, og ustekinumab skal seponeres.

Respiratoriske
Der er indberettet tilfælde af allergisk alveolitis, eosinofil pneumoni og ikke-infektiøs organiserende pneumoni under anvendelse af ustekinumab efter godkendelsen. Kliniske billeder omfattede hoste, dyspnø og interstitielle infiltrater efter en til tre doser. Alvorlige udfald har blandt andet omfattet respiratorisk insufficiens og længerevarende hospitalsindlæggelse. Der er indberettet forbedring efter seponering af ustekinumab og desuden i visse tilfælde ved administration af kortikosteroider. Hvis infektion er udelukket, og diagnosen bekræftet, skal ustekinumab seponeres og passende behandling iværksættes (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære hændelser

Der har været observeret kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulært tilfælde hos patienter med psoriasis, som har været eksponeret for ustekinumab i et observationsstudie efter markedsføringen. Risikofaktorerne for kardiovaskulær sygdom skal evalueres regelmæssigt under behandlingen med ustekinumab.
Vaccinationer

Det anbefales, at vacciner med levende vira eller levende bakterier (f.eks. Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) ikke gives samtidig med Uzpruvo. Der er ikke udført specifikke studier af patienter, der for nylig var blevet vaccineret med levende vira eller levende bakterier. Der foreligger ikke data om sekundær transmission af infektion fra levende vacciner hos patienter, som fik ustekinumab. Før vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandling med Uzpruvo suspenderes i mindst 15 uger efter den sidste dosis og kan tidligst genoptages 2 uger efter vaccinationen. Receptudstedere bør konsultere produktresuméet for den specifikke vaccine for yderligere oplysninger og vejledning om samtidig brug af immunsuppressiva efter vaccination.

Administration af levende vacciner (som f.eks. BCG-vaccinen) til spædbørn, der har været eksponeret

for ustekinumab *in utero*, frarådes i tolv måneder efter fødslen, eller indtil der ikke kan påvises serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet (se pkt. 4.5 og 4.6). Hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn, kan administration af en levende vaccine overvejes på et tidligere tidspunkt, såfremt der ikke kan påvises en serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet.

Patienter i behandling med Uzpruvo kan vaccineres med inaktiverede eller ikke-levende vacciner.

Langtidsbehandling med Uzpruvo undertrykker ikke det humorale immunrespons på pneumokokpolysaccharidvaccine og tetanusvaccine (se pkt. 5.1).

Samtidig immunsuppressiv behandling

I studier af psoriasis er sikkerheden af og effekten ved ustekinumab i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling ikke vurderet. I studier af psoriasisartrit syntes samtidig behandling med MTX ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ustekinumab. I studier af Crohns sygdom og colitis ulcerosa syntes samtidig brug af immunsuppressiva eller kortikosteroider ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ustekinumab. Der skal udvises forsigtighed, når der overvejes samtidig brug af andre immunsuppressiva og Uzpruvo eller ved overgang fra andre immunsuppressive biologiske midler (se pkt. 4.5).

Immunterapi

Ustekinumab er ikke undersøgt hos patienter, som har fået allergenspecifik immunterapi. Det vides ikke, om Uzpruvo påvirker allergenspecifik immunterapi.

Alvorlige hudreaktioner

Hos patienter med psoriasis er der rapporteret om eksfoliativ dermatitis efter behandling med ustekinumab (se pkt. 4.8). Patienter med plaque-psoriasis kan som en del af sygdommens naturlige forløb udvikle erytroderm psoriasis med symptomer, der klinisk kan være umulige at skelne fra eksfoliativ dermatitis. Som led i monitoreringen af patientens psoriasis skal lægen være opmærksom på symptomer på erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis. Hvis disse symptomer opstår, skal passende behandling indledes. Uzpruvo skal seponeres, hvis der er mistanke om en lægemiddelrelateret reaktion.

Lupus-relaterede sygdomme

Der er rapporteret om tilfælde af lupus-relaterede sygdomme hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab, herunder kutan lupus erythematosus og lupus-lignende syndrom. Hvis der opstår læsioner, især i soludsatte hudområder, eller ved samtidig artralgi, skal patienten omgående søge læge. Bekræftes diagnosen af en lupus-relateret sygdom, skal ustekinumab seponeres, og passende behandling skal iværksættes.

Særlige populationer

Ældre
Samlet er der ikke observeret forskelle med hensyn til effekt og sikkerhed hos patienter på 65 år eller ældre, som fik ustekinumab, sammenlignet med yngre patienter i kliniske studier af godkendte indikationer, men antallet af patienter i alderen 65 år og derover er dog ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter. Eftersom der generelt er højere incidens af infektioner hos den ældre befolkning, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Uzpruvo indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Uzpruvo fortyndes dog med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning. Der skal tages højde for dette hos patienter, som er på en kontrolleret natriumdiæt (se pkt. 6.6).

Dette lægemiddel indeholder 10,4 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas, hvilket svarer til 0,4 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med Uzpruvo.

Administration af levende vacciner (som f.eks. BCG-vaccinen) til spædbørn, der har været eksponeret for ustekinumab *in utero*, frarådes i tolv måneder efter fødslen, eller indtil der ikke kan påvises serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet (se pkt. 4.4 og 4.6). Hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn, kan administration af en levende vaccine overvejes på et tidligere tidspunkt, såfremt der ikke kan påvises en serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet.

I de farmakokinetiske populationsanalyser af fase 3-studierne blev effekten af de hyppigst, samtidigt anvendte lægemidler til psoriasispatienter undersøgt (herunder paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylsyre, metformin, atorvastatin, levothyroxin)
på ustekinumabs farmakokinetik. Der var ingen indikation af interaktion ved samtidig administration at disse lægemidler. Grundlaget for denne analyse var, at mindst 100 patienter (> 5% af den undersøgte population) blev behandlet samtidigt med disse lægemidler i mindst 90% af studieperioden. Ustekinumabs farmakokinetik påvirkedes ikke ved samtidig anvendelse af MTX, NSAID, 6-mercaptopurin, azathioprin eller orale kortikosteroider hos patienter med psoriasisartrit, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa, eller af tidligere eksponering for anti-TNF-alfa-midler hos patienter med psoriasisartrit eller Crohns sygdom, eller af tidligere eksponering for biologiske midler (dvs. anti-TNF-alfa-midler og/eller vedolizumab) hos patienter med colitis ulcerosa.

Resultaterne af et *in vitro*-studie og et fase 1-studie hos forsøgsdeltagere med aktiv Crohns sygdom tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig hos patienter, som er i samtidig behandling med CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

I studier af psoriasis er ustekinumabs sikkerhed og virkning i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling ikke vurderet. I studier af psoriasisartrit syntes samtidig behandling med MTX ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ustekinumab. I studier af Crohns sygdom og colitis ulcerosa syntes samtidig brug af immunsuppressiva eller kortikosteroider ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ustekinumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektive præventionsmetoder under behandlingen og i mindst 15 uger efter behandlingen.

Graviditet

Data fra et moderat antal prospektivt indsamlede graviditeter efter eksponering for ustekinumab med kendte udfald, herunder mere end 450 graviditeter eksponeret i løbet af første trimester, indikerer ikke en øget risiko for større medfødte misdannelser hos den nyfødte.

Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Den tilgængelige kliniske erfaring er dog begrænset. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at undgå brugen af Uzpruvo i forbindelse med graviditet.

Ustekinumab passerer placenta og er blevet påvist i serum hos spædbørn født af kvindelige patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab under graviditeten. Den kliniske virkning af dette er ukendt,

men risikoen for infektion hos spædbørn, der er blevet eksponeret for ustekinumab *in utero*, kan være øget efter fødslen. Administration af levende vacciner (som f.eks. BCG-vaccinen) til spædbørn, der har været eksponeret for ustekinumab *in utero*, frarådes i tolv måneder efter fødslen, eller indtil der ikke kan påvises serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet (se pkt. 4.4 og 4.5). Hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn, kan administration af en levende vaccine overvejes på et tidligere tidspunkt, såfremt der ikke kan påvises en serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet.

Amning

Begrænsede data fra publiceret litteratur tyder på, at ustekinumab udskilles i human mælk i meget små mængder. Det vides ikke, om ustekinumab absorberes systemisk efter oral indtagelse. Der er risiko for bivirkninger af ustekinumab hos spædbørn, der ammes. Når der træffes beslutning om, hvorvidt amningen skal stoppes under behandlingen og op til 15 uger efter behandlingen, eller om behandlingen med Uzpruvo skal seponeres, skal der derfor tages hensyn til barnets fordel ved amning og kvindens fordel ved behandling med Uzpruvo.

Fertilitet

Ustekinumabs virkning på human fertilitet er ikke blevet evalueret (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Uzpruvo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger i de kontrollerede perioder i kliniske studier hos voksne var nasopharyngitis (som forekom hos 6,9 % af de patienter, der fik ustekinumab og 5,4 % af patienterne der fik placebo) og hovedpine (som forekom hos 7,0 % af de patienter, der fik ustekinumab, og 5,2 % af patienterne, der fik placebo). Den mest alvorlige bivirkning indberettet om ustekinumab er alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi (se pkt. 4.4). Den overordnede sikkerhedsprofil var den samme for patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Nedenstående sikkerhedsdata afspejler voksne patienters eksponering for ustekinumab i 14 fase 2- og fase 3-studier af 6.710 patienter (4.135 med psoriasis og/eller psoriasisartrit, 1.749 med Crohns sygdom og 826 patienter med colitis ulcerosa). Disse omfatter eksponering for ustekinumab i de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de kliniske studier hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa i mindst 6 måneder (4.577 patienter) eller i mindst 1 år (3.648 patienter). 2.194 patienter med psoriasis, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa blev eksponeret i mindst 4 år, mens 1.148 patienter med psoriasis eller Crohns sygdom blev eksponeret i mindst 5 år.

Tabel 4 giver en oversigt over bivirkninger fra kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa hos voksne og over bivirkninger indrapporteret efter markedsføringen. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse og hyppighed i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), Meget sjælden (< 1/10.000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er

Tabel 4 Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	**Hyppighed: bivirkning**	
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig:	Øvre luftvejsinfektion, nasopharyngitis, sinusitis
	Ikke almindelig:	Cellulitis, tandinfektioner, herpes zoster, infektion i de nedre luftveje, virusinfektion i de øvre luftveje, vulvovaginal mykotisk infektion
Immunsystemet	Ikke almindelig:	Overfølsomhedsreaktioner (herunder udslæt, urticaria)
	Sjælden:	Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi, angioødem)
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig:	Depression
Nervesystemet	Almindelig:	Svimmelhed, hovedpine
	Ikke almindelig:	Facialisparese
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig:	Orofaryngeale smerter
	Ikke almindelig:	Tilstoppet næse
	Sjælden:	Allergisk alveolitis, eosinofil pneumoni
	Meget sjælden:	Organiserende pneumoni*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig:	Diarré, kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv	Almindelig:	Pruritus
	Ikke almindelig:	Pustuløs psoriasis, hudeksfoliation, acne
	Sjælden:	Eksfoliativ dermatitis, allergisk vaskulitis
	Meget sjælden:	Bulløs pemphigoid, kutan lupus erythematosus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig:	Rygsmerter, myalgi, artralgi
	Meget sjælden:	Lupus-lignende syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig:	Træthed, erytem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet
	Ikke almindelig:	Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, hæmatom, induration, hævelse og pruritus), asteni

* Se pkt. 4.4, Systemiske og respiratoriske overfølsomhedsreaktioner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I de placebokontrollerede studier af patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa var forekomsten af infektioner eller alvorlige infektioner stort set ens for de patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og dem, der blev behandlet med placebo. I den placebokontrollerede periode i disse kliniske studier var forekomsten af infektioner i opfølgningsperioden 1,36 pr. patientår for patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og 1,34 hos patienter, der blev behandlet med placebo. Forekomsten af alvorlige infektioner i opfølgningsperioden var 0,03 pr. patientår, der blev behandlet med ustekinumab, (30 alvorlige infektioner i 930 patientår i opfølgningsperioden) og 0,03 hos patienter, der blev behandlet med placebo (15 alvorlige infektioner i 434 patientår i opfølgningsperioden) (se pkt. 4.4).

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i de kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der repræsenterede eksponering for ustekinumab i 15.227 patientår hos 6.710 patienter, var den mediane opfølgningsperiode 1,2 år; 1,7 år i psoriasissygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohns sygdom og 2,3 år i studier med colitis ulcerosa. Forekomsten af infektioner var 0,85 pr. patientår i opfølgningsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og forekomsten af alvorlige infektioner var 0,02 pr. patientår i opfølgningsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab (289 alvorlige infektioner i 15.227 patientår i opfølgningsperioden). Rapporterede alvorlige infektioner omfattede pneumoni, anal absces, cellulitis, divertikulitis, gastroenteritis og virale infektioner.

I kliniske studier udviklede patienter med latent tuberkulose, der samtidig blev behandlet med isoniazid, ikke tuberkulose.

Maligniteter
I den placebokontrollerede periode af de kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa var forekomsten af maligniteter, undtaget ikke-melanom hudkræft, 0,11 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden for patienter i ustekinumab-armen (1 patient i 929 patientår i opfølgningsperioden) sammenlignet med 0,23 i placebo-armen (1 patient i 434 patientår i opfølgningsperioden). Forekomsten af ikke-melanom hudkræft var 0,43 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden for patienter i ustekinumab-armen (4 patienter i 929 patientår i opfølgningsperioden) sammenlignet med 0,46 i placebo-armen (2 patienter i 433 patientår i opfølgningsperioden).

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der udgjorde 15.205 patientårs eksponering for ustekinumab hos 6.710 patienter, var den mediane opfølgningsperiode 1,2 år – 1,7 år i psoriasissygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohnssygdom og 2,3 år i studier med colitis ulcerosa. Maligniteter, eksklusive ikke-melanom hudkræft,rapporteredes hos 76 patienter i løbet af 15.205 patientår i opfølgningsperioden (incidens 0,50 pr.100 patientår i opfølgningsperioden hos patienter, der fik ustekinumab). Den rapporterede forekomst af maligniteter hos patienter, der blev behandlet med ustekinumab, var sammenlignelig med den forventede forekomst hos befolkningen generelt (standardiseret incidensrate = 0,94 [95 % konfidensinterval: 0,73-1,18]) justeret for alder, køn og race. De hyppigst observerede maligniteter, når der ses bort fra ikke-melanom hudkræft, var prostatakræft, melanom, kolorektal kræft og brystkræft. Incidensen af ikke-melanom hudkræft var 0,46 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden for patienter, der fik ustekinumab (69 patienter pr. 15.165 patientår i opfølgningsperioden). Forholdet mellem patienter med basalcellekarcinom versus planocellulært karcinom (3:1) er sammenligneligt med forholdet i befolkningen generelt (se pkt. 4.4).

Overfølsomheds- og infusionsreaktioner
I studier af voksne med intravenøs induktion i Crohns sygdom og colitis ulcerosa blev der ikke rapporteret om anafylaktiske hændelser eller andre alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger efter en enkelt intravenøs dosis. I disse studier blev der rapporteret om bivirkninger i løbet af eller inden for en time efter infusion hos 2,2 % af de 785 patienter i placeboarmen og hos 1,9 % af de 790 patienter, som blev behandlet med den anbefalede dosis ustekinumab. I det pædiatriske studie af Crohns sygdom var der en alvorlig og en ikke-alvorlig infusionsreaktion. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner på infusionen, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter på 6 år og derover med plaque-psoriasis
Ustekinumabs sikkerhed er blevet undersøgt i to fase 3-studier hos pædiatriske patienter med moderat til svær plaque-psoriasis. Det første studie var med 110 patienter mellem 12 og 17 år, som blev behandlet i op til 60 uger, og det andet studie var med 44 patienter mellem 6 og 11 år, som blev behandlet i op til 56 uger. Generelt svarede de indberettede bivirkninger i disse to studier med sikkerhedsdata i op til 1 år til de bivirkninger, der observeredes i tidligere studier hos voksne med plaque-psoriasis.

Pædiatriske patienter, på 2 år og ældre, med Crohns sygdom
Ustekinumabs sikkerhed og virkning er blevet undersøgt i ét fase 1-studie og ét fase 3-studie med pædiatriske patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom. 34 patienter i fase 1-studiet blev fulgt op til 240 uger og 101 patienter i fase 3-studiet blev fulgt op til 68 uger. Generelt svarede sikkerhedsprofilen til den, der er set i tidligere studier med voksne med Crohns sygdom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på op til 6 mg/kg er blevet indgivet intravenøst i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres med henblik på tegn eller symptomer på bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC05

Uzpruvo er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1κ-antistof, der binder sig med specificitet til den delte p40-proteinunderenhed af humane cytokiner interleukin- (IL-)12 og IL-23. Ustekinumab hæmmer bioaktiviteten af human IL-12 og IL-23 ved at forhindre, at p40 binder sig til deres IL-12Rβ1-receptorprotein, der er udtrykt på overfladen af immunceller. Ustekinumab kan ikke binde sig til IL-12 eller IL-23, der allerede er bundet til celleoverfladereceptoren IL-12Rβ1. Det er derfor ikke sandsynligt, at ustekinumab bidrager til komplement eller antistofmedieret cytotoksicitet i celler med IL-12- og IL-13-receptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner, der udskilles af aktiverede antigenpræsenterende celler, f.eks. makrofager og dendritiske celler, og begge cytokiner deltager i immunsystemets funktioner: IL-12 stimulerer natural killer-celler (NK-celler) og driver differentieringen af CD4+ T-celler til fænotypen T-hjælper 1 (Th1), mens IL-23 inducerer aktivering af T-hjælper 17 (Th17). Anormal regulering af IL 12 og IL 23 er imidlertid blevet associeret med immunmedierede sygdomme såsom psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa.

Ved at binde den p40-underenhed, som IL-12 og IL-23 deler, kan ustekinumab udøve sin kliniske virkning på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa gennem afbrydelse af forløbene for Th1- og Th17-cytokiner, som spiller en central rolle i disse sygdommes patologi.

Hos patienter med Crohns sygdom resulterede behandling med ustekinumab i et fald i inflammatoriske markører, herunder C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin, i løbet af induktionsfasen, som derefter vedblev i hele vedligeholdelsesfasen. CRP blev målt i studiets forlængelse, og de fald, der sås i vedligeholdelsesfasen, vedblev generelt til uge 252.

Hos patienter med colitis ulcerosa resulterede behandling med ustekinumab i et fald i inflammatoriske markører, herunder CRP og fækal calprotectin, i løbet af induktionsfasen, som vedblev under hele vedligeholdelsesfasen og forlængelsen til uge 200.

Immunisering

Under den langvarige forlængelsesfase af psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2) opnåede voksne patienter, der blev behandlet med ustekinumab i mindst 3,5 år, omtrent de samme antistofresponser på såvel pneumokok-polysaccharidvaccine og tetanusvaccine som en kontrolgruppe med psoriasis, der ikke fik systemisk behandling. Der sås samme andele af voksne patienter med beskyttende niveauer af anti-pneumokok- og anti-tetanus-antistoffer, og antistoftitrene var omtrent de samme hos patienter, der fik ustekinumab, og patienterne i kontrolgruppen.

Klinisk virkning

Crohns sygdom

Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier hos voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns Disease Activity Index [CDAI] score ≥ 220 og ≤ 450). Det kliniske udviklingsprogram bestod af to 8-ugers studier med intravenøs induktion (UNITI-1 og UNITI-2) efterfulgt af et 44-ugers subkutant vedligeholdelsesstudie med randomiseret tilbagetrækning (IM-UNITI), hvilket sammenlagt udgjorde 52 ugers behandling.

Induktionsstudierne omfattede 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) patienter. Det primære endepunkt i begge induktionsstudier var andelen af forsøgspersoner med klinisk respons (defineret som en reduktion i CDAI-score på ≥ 100 point) i uge 6. Effektdata blev indsamlet og analyseret til og med uge 8 i begge studier. Samtidig behandling med orale kortikosteroider, immunmodulatorer, aminosalicylater og antibiotika var tilladt, og 75% af patienterne fortsatte med at få mindst ét af disse lægemidler. I begge studier blev patienterne randomiseret til at få en enkelt intravenøs administration af enten den anbefalede individuelle dosis på ca. 6 mg/kg (se tabel 1, pkt. 4.2), en fast dosis på 130 mg ustekinumab eller placebo i uge 0.

Patienterne i UNITI-1 havde ikke responderet på eller var intolerante over for tidligere anti-TNF-alfaterapi. Ca. 48% af patienterne havde ikke responderet på én tidligere anti-TNF-alfa-terapi, og 52% havde ikke responderet på to eller tre tidligere anti-TNF-alfa-terapier. I dette studie havde 29,1% af patienterne indledningsvist responderet utilstrækkeligt (primære ikke-respondenter), 69,4% responderede, men respons ophørte efterfølgende (sekundære ikke-respondenter), og 36,4% af patienterne var intolerante over for anti-TNF-alfa-terapi.

Patienterne i UNITI-2 havde ikke responderet på mindst én konventionel behandling, herunder kortikosteroider eller immunmodulatorer, og var enten anti-TNF-alfa-naive (68,6%) eller havde tidligere fået, men ikke responderet på, anti-TNF-alfa-terapi (31,4%).

I både UNITI-1 og UNITI-2 opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med ustekinumab, et klinisk respons og var i remission sammenlignet med dem, som fik placebo (tabel 5). Der var signifikant klinisk respons og remission så tidligt som i uge 3 hos patienter behandlet med ustekinumab, og dette respons blev fortsat bedre til og med uge 8. I disse induktionsstudier var virkningen større og mere vedvarende i den gruppe, som fik en vægtbaseret dosis, i forhold til den gruppe, som fik en dosis på 130 mg. Derfor anbefales en vægtbaseret dosis som intravenøs induktionsdosis.

Tabel 5: Induktion af klinisk respons og remission i UNITI-1 og UNITI 2

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

Klinisk remission defineres som CDAI-score < 150. Klinisk respons defineres som reduktion i CDAI score på mindst
100 point eller at være i klinisk remission
70-point-respons defineres som reduktion i CDAI-score på mindst 70 point
* Fejlslagen behandling med anti-TNF-alfa
** Fejlslagen behandling med konventionel terapi
[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,01$

Vedligeholdelsesstudiet (IM-UNITI) evaluerede 388 patienter, der havde opnået et klinisk respons på 100 point i uge 8 efter induktion med ustekinumab i studie UNITI-1 og UNITI-2. Patienterne blev randomiseret til at få et subkutant vedligeholdelsesregime på enten 90 mg ustekinumab hver 8. uge, 90 mg ustekinumab hver 12. uge eller placebo i 44 uger (se pkt. 4.2 i produktresuméet for Uzpruvo injektionsvæske, opløsning (hætteglas) og injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte).

En signifikant højere andel af patienterne i ustekinumab-gruppen havde vedvarende klinisk remission og respons sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 6).

Tabel 6: Vedligeholdelse af klinisk respons og remission i IM-UNITI (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)

	Placebo* N = 131†	**90 mg ustekinumab hver 8 uge N = 128†**	**90 mg ustekinumab hver 12 uge N = 129†**
Klinisk remission	36%	53%[a]	49%[b]
Klinisk respons	44%	59%[b]	58%[b]
Kortikosteroidfri klinisk remission	30%	47%[a]	43%[c]
Klinisk remission hos patienter:			
i remission ved initiering af vedligeholdelsesbehandling	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
som overgik fra studie CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
som er anti-TNFα behandlingsnaive	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
som overgik fra studie CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinisk remission defineres som CDAI-score < 150. Klinisk respons defineres som reduktion i CDAI score på mindst 100 point eller at være i klinisk remission

* Placebo-gruppen bestod af patienter som responderede på ustekinumab og blev randomiseret til placebo i starten af vedligeholdelsesbehandlingen.

† Patienter med et 100 point klinisk respons på ustekinumab i starten af vedligeholdelsesbehandlingen

‡ Patienter, som ikke responderede på konventionel behandling, men responderede på anti-TNF-alfa-behandling

§ Patienter, som er anti-TNF-alfa refraktære/intolerante

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

c nominelt signifikant ($p < 0,05$)

I IM-UNITI havde 29 af de 129 patienter ikke vedvarende respons på ustekinumab ved behandling hver 12. uge og fik justeret dosis således, at de fik ustekinumab hver 8. uge. Tab af respons blev defineret som CDAI-score ≥ 220 point og en stigning på ≥ 100 point i forhold til CDAI-score ved baseline. Blandt disse patienter opnåede 41,4% klinisk remission 16 uger efter justering af dosis.

De patienter i induktionsstudierne UNITI-1 og UNITI-2 (476 patienter), som ikke havde klinisk respons på induktionsbehandling med ustekinumab i uge 8, overgik til den ikke-randomiserede del af vedligeholdelsesstudiet (IM-UNITI) og fik på det tidspunkt en subkutan injektion med ustekinumab på 90 mg. Otte uger senere havde 50,5% af patienterne opnået kliniske respons og fortsatte med at få vedligeholdelsesdosering hver 8. uge. Blandt de patienter, som fortsatte med at få vedligeholdelsesdosering, havde størstedelen fortsat respons (68,1%) og opnåede remission (50,2%) i uge 44, hvilket var sammenligneligt med de patienter, som indledningsvist responderede på induktionsbehandlingen med ustekinumab.

Af de 131 patienter, som responderede på induktionsbehandlingen med ustekinumab og blev randomiseret til placebo-gruppen i starten af vedligeholdelsesstudiet, ophørte respons efterfølgende hos 51 patienter, og disse fik derefter ustekinumab 90 mg subkutant hver 8. uge. Størstedelen af de

patienter, som ophørte med at respondere og genoptog behandlingen med ustekinumab, gjorde dette inden for 24 uger efter induktionsinfusionen. Af disse 51 patienter havde 70,6% opnået klinisk respons og 39,2% opnået klinisk remission 16 uger efter den første subkutane dosis med ustekinumab.

I IM-UNITI kunne de patienter, som havde gennemført studiet til og med uge 44, fortsætte behandlingen i en forlængelse af studiet. Hos de 567 patienter, som deltog i og blev behandlet med ustekinumab i forlængelsen af studiet, blev klinisk remission og respons generelt opretholdt til og med uge 252 både for patienter, som ikke havde responderet på TNF-behandling, og patienter, som ikke havde responderet på konventionelle behandlinger.

Der blev ikke identificeret nye problemer med sikkerheden i denne forlængelse af studiet med op til 5 års behandling af patienter med Crohns sygdom.

Endoskopi
Mucosas udseende ved endoskopi blev evalueret hos 252 patienter, som havde kvalificerende endoskopisk sygdomsaktivitet ved baseline i delstudiet. Det primære endepunkt var ændring fra baseline i Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohns Disease (SES-CD), en sammensat score for 5 segmenter i ileum-colon for tilstedeværelse/størrelse af sår, andel af mucosa dækket af sår, andel af mucosa påvirket af eventuelle andre læsioner og tilstedeværelse/type af forsnævringer/strikturer. Efter en enkelt intravenøs induktionsdosis var ændringen i SES-CD-score i uge 8 større hos ustekinumab-gruppen (n = 155, gennemsnitlig ændring = -2,8) end i placebo-gruppen (n = 97, gennemsnitlig ændring = -0,7, p = 0,012).

Fistelrespons
I en undergruppe af patienter med drænede fistler ved baseline (8,8%; n = 26), opnåede 12/15 (80%) af de patienter, som fik ustekinumab, fistelrespons i løbet af 44 uger (defineret som ≥ 50% reduktion i antallet af drænede fistler fra baseline i induktionsstudiet) i forhold til 5/11 (45,5%) i placebo-gruppen.

Helbredsrelateret livskvalitet
Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet med spørgeskemaerne Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) og SF-36. Sammenlignet med placebo rapporterede de patienter, som fik ustekinumab, flere statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde forbedringer ved uge 8 i total score for IBDQ og i SF-36 Mental Component Summary Score i både UNITI-1 og UNITI-2 samt i SF-36 Physical Component Summary Score i UNITI-2. Til og med uge 44 var disse forbedringer generelt mere vedvarende hos patienter behandlet med ustekinumab i IM-UNITI-studiet sammenlignet med placebo. Forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet blev generelt opretholdt under forlængelsen til og med uge 252.

Colitis ulcerosa
Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede multicenterstudier hos voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12, endoskopisk subscore ≥ 2). Det kliniske udviklingsprogram bestod af ét studie med intravenøs induktion (kaldet UNIFI-I) med behandling i op til 16 uger efterfulgt af et 44-ugers randomiseret tilbagetrækningsstudie med subkutan vedligeholdelse (kaldet UNIFI-M), hvilket sammenlagt udgjorde mindst 52 ugers behandling.

Effektresultaterne, der blev præsenteret for UNIFI-I og UNIFI-M, var baseret på central gennemgang af endoskopier.

UNIFI-I omfattede 961 patienter. Det primære endepunkt i induktionsstudiet var andelen af forsøgspersoner med klinisk remission i uge 8. Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt intravenøs dosis af enten af den anbefalede individuelle dosis på ca. 6 mg/kg (se tabel 1, pkt. 4.2), en fast dosis på 130 mg ustekinumab eller placebo i uge 0.

Samtidig behandling med orale kortikosteroider, immunmodulatorer og aminosalicylater var tilladt, 90 % af patienterne fortsatte med at få mindst ét af disse lægemidler. De deltagende patienter skulle have haft manglende respons på konventionel behandling (kortikosteroider eller immunmodulatorer)

eller mindst ét biologisk middel (en TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab). 49 % af patienterne havde ingen respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel (94 % af dem var naive over for et biologisk middel). 51 % af patienterne havde ikke responderet på eller var intolerante over for et biologisk middel. Cirka 50 % af patienterne havde ikke responderet på mindst 1 tidligere anti-TNF-alfa-behandling (af hvilke 48 % var primære ikke-respondenter), og 17 % havde ikke responderet på mindst 1 anti-TNF-alfa-behandling og vedolizumab.

I UNIFI-I opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med ustekinumab, klinisk remission i uge 8 sammenlignet med dem, som fik placebo (tabel 7). Så tidligt som i uge 2, det tidligste planlagte studiebesøg, og ved hvert af de efterfølgende besøg var andelen af patienter, som ikke havde rektalblødning, eller som havde normal afføringshyppighed, større hos dem, der havde fået ustekinumab, end hos dem, der fik placebo. Der blev observeret signifikante forskelle i partiel Mayo-score og symptomatisk remission mellem ustekinumab og placebo så tidligt som i uge 2.

Virkningen var bedre i den gruppe, som fik en vægtbaseret dosis (6 mg/kg), i forhold til den gruppe, som fik en dosis på 130 mg for udvalgte endepunkter. Derfor anbefales en vægtbaseret dosis som intravenøs induktionsdosis.

Tabel 7: Oversigt over de væsenligste effektresultater i UNIFI-I (uge 8)

	Placebo N = 319	**Anbefalet dosis af ustekinumab£ N = 322**
Klinisk remission*	5 %	16 %[a]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	9 % (15/158)	19 % (29/156)[c]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling¥	1 % (2/161)	13 % (21/166)[b]
hos patienter, som ikke responderede hverken på en TNF eller vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58)[c]
Klinisk respons§	31 %	62 %[a]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	35 % (56/158)	67 % (104/156)[b]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling ¥	27 % (44/161)	57 % (95/166)[b]
hos patienter, som ikke responderede hverken på en TNF eller vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58)[c]
Slimhindeheling†	14 %	27 %[a]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	21 % (33/158)	33 % (52/156)[c]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling	7 % (11/161)	21 % (35/166)[b]
Symptomatisk remission‡	23 %	45 %[b]
Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling⸸	8 %	21 %[b]

£ Infusionsdosis af ustekinumab ved anvendelse af det vægtbaserede doseringsregime, der er specificeret i *tabel 1*.

* Klinisk remission defineres som Mayo-score ≤ 2 point, uden nogen individuel subscore > 1.

§ Klinisk respons defineres som reduktion i Mayo-score fra *baseline* på ≥ 30 % og ≥ 3 point, enten med en reduktion fra *baseline* i subscore for rektal blødning ≥ 1 eller en subscore for rektal blødning på 0 eller 1.

¥ En TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab.

† Slimhindeheling defineres som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 eller 1.

‡ Symptomatisk remission defineres som en Mayo-subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og en subscore for rektal blødning på 0.

ǂ Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling defineres som en subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1, en subscore for rektal blødning på 0 og en subscore for endoskopi på 0 eller 1.

a $p < 0{,}001$

b Nominelt signifikant ($p < 0{,}001$)

c Nominelt signifikant ($p < 0{,}05$)

UNIFI-M evaluerede 523 patienter, der havde opnået klinisk respons med en enkelt i.v. dosis af ustekinumab i UNIFI-I. Patienterne blev randomiseret til at få et subkutant vedligeholdelsesregime på enten 90 mg ustekinumab hver 8. uge, 90 mg ustekinumab hver 12. uge eller placebo i 44 uger (se pkt. 4.2 i produktresuméet for Uzpruvo injektionsvæske, opløsning (hætteglas) og produktresuméet for injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte for anbefalet vedligeholdelsesdosering).

En signifikant højere andel af patienterne i begge ustekinumab-grupper havde klinisk remission sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 8).

Tabel 8: Oversigt over de væsentligste effektresultater i UNIFI-M (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)

	Placebo* **N** = 175	**90 mg ustekinumab hver 8. uge** **N** = 176	**90 mg ustekinumab hver 12. uge** **N** = 172
Klinisk remission**	24 %	44 % [a]	38 % [b]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	31 % (27/87)	48 % (41/85)[d]	49 % (50/102) [d]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling¥	17 % (15/88)	40 % (36/91) [c]	23 % (16/70) [d]
hos patienter, som ikke responderede hverken på en TNF eller vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21)[e]	23 % (5/22)[e]
Opretholdelse af klinisk respons til uge 44§	45 %	71 % [a]	68 % [a]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	51 % (44/87)	78 % (66/85) [c]	77 % (78/102) [c]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling¥	39 % (34/88)	65 % (59/91) [c]	56 % (39/70) [d]
hos patienter, som ikke responderede hverken på en TNF eller vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21)[e]	50 % (11/22)[e]
Slimhindeheling†	29 %	51 % [a]	44 % [b]
Opretholdelse af klinisk remission til uge 44£	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) [c]
Kortikosteroidfri klinisk remission€	23 %	42 % [a]	38 % [b]
Vedvarende remissionǁ	35 %	57 % [c]	48 % [d]
Symptomatisk remission‡	45 %	68 % [c]	62 % [d]
Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling ǂ	28 %	48 % [c]	41 % [d]

* Efter respons på i.v. ustekinumab.

** Klinisk remission defineres som Mayo-score ≤ 2 point, uden nogen individuel subscore > 1.

§ Klinisk respons defineres som reduktion i Mayo-score fra *baseline* på ≥ 30 % og ≥ 3 point, enten med en reduktion fra *baseline* i subscore for rektal blødning ≥ 1 eller en subscore for rektal blødning på 0 eller 1.

¥ En TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab.

† Slimhindeheling defineres som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 eller 1.

£ Opretholdelse af klinisk remission til uge 44 defineres som patienter med klinisk remission til uge 44 blandt patienter med klinisk remission ved *baseline* for vedligeholdelse.

€ Kortikosteroidfri klinisk remission defineres som patienter med klinisk remission, og som ikke fik kortikosteroider i uge 44.

‖ Vedvarende remission defineres som partiel Mayo-remission på ≥ 80 % ved alle besøg før uge 44 og med partiel Mayo-remission ved sidste besøg (uge 44).

‡ Symptomatisk remission defineres som en Mayo-subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og en subscore for rektal blødning på 0.

ǂ Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling defineres som en subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1, en subscore for rektal blødning på 0 og en subscore for endoskopi på 0 eller 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Nominelt signifikant ($p < 0,001$)

[d] Nominelt signifikant ($p < 0,05$)

[e] Ikke statistisk signifikant

Ustekinumabs gunstige effekt på klinisk respons, slimhindeheling og klinisk remission blev observeret under induktions- og vedligeholdelsesbehandling både hos patienter uden respons på konventionel behandling, men hvor patienterne kan have responderet på en biologisk behandling, og hos dem, der ikke havde responderet på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling, herunder hos patienter med et primært manglende respons på TNF-alfa-antagonist-behandling. Der observeredes også en gunstig effekt under induktionsbehandling hos patienter, som ikke responderede på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling og vedolizumab. Dog var antallet af patienter i denne undergruppe for lille til at drage endelige konklusioner vedrørende den gunstige effekt i denne gruppe under vedligeholdelse.

Patienter med respons i uge 16 på induktionsbehandling med ustekinumab
Patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og som ikke havde responderet i uge 8 i UNIFI-I, fik en dosis på 90 mg s.c. ustekinumab i uge 8 (36 % af patienterne). Af disse opnåede 9 % af de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til den anbefalede induktionsdosis, klinisk remission, og 58 % opnåede klinisk respons i uge 16.

Patienter, som ikke havde klinisk respons på induktionsbehandling med ustekinumab i uge 8 i UNIFI-I-studiet, men som havde respons i uge 16 (157 patienter), indgik i den ikke-randomiserede del af UNIFI-M og fortsatte med at få vedligeholdelsesdosering hver 8. uge. Blandt disse patienter opretholdt et flertal (62 %) responset, og 30 % opnåede remission i uge 44.

Forlængelse af studiet
I UNIFI kunne patienter, der deltog i studiet indtil uge 44, fortsætte behandlingen i en forlængelse af studiet. Blandt de 400 patienter, som deltog i og blev behandlet med ustekinumab hver 12. eller 8. uge i studiets forlængelse, vedblev symptomatisk remission generelt til uge 200 hos patienter, som ikke havde responderet på konventionel behandling (men ikke en biologisk behandling), og patienter, som ikke havde responderet på biologisk behandling, herunder patienter, som ikke havde responderet på hverken anti-TNF eller vedolizumab. Blandt de patienter, der fik 4 års behandling med ustekinumab og blev vurderet ved brug af den fulde Mayo-score ved vedligeholdelsesuge 200, var slimhindeheling og klinisk remission opretholdt hos henholdsvis 74,2 % (69/93) og 68,3 % (41/60).

Sikkerhedsanalysen omfattede 457 patienter (1.289,9 personår), som blev fulgt i op til 220 uger, og viste en sikkerhedsprofil mellem uge 44 og 220, som var sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, der blev set frem til uge 44.

Der blev ikke identificeret nogen nye problemer med sikkerheden i denne forlængelse af studiet med op til 4 års behandling hos patienter med colitis ulcerosa.

Endoskopisk normalisering
Endoskopisk normalisering var defineret som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 og blev observeret så tidligt som uge 8 i UNIFI-I. I uge 44 i UNIFI-M blev den opnået hos 24 % og 29 % af de patienter, der blev behandlet med ustekinumab henholdsvis hver 12. eller hver 8. uge, sammenlignet med 18 % af patienterne i placebogruppen.

Histologisk og histo-endoskopisk slimhindeheling
Histologisk heling (defineret som neutrofil infiltration i < 5 % af krypterne, fravær af kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv) blev vurderet i uge 8 i UNIFI-I og uge 44 i UNIFI-M. I uge 8 opnåede en signifikant større andel af patienterne i gruppen, der fik den anbefalede dosis, histologisk heling (36 %) efter en enkelt intravenøs induktionsdosis, sammenlignet med patienterne i placebogruppen (22 %). I uge 44 observeredes opretholdelse af denne virkning med signifikant flere patienter med histologisk heling i de grupper, der blev behandlet med ustekinumab hver 12. uge (54 %) og hver 8. uge (59 %) sammenlignet med placebo (33 %).

Et kombineret endepunkt med histo-endoskopisk slimhindeheling defineret som forsøgspersoner, der både har slimhindeheling og histologisk heling, blev evalueret i uge 8 i UNIFI-I og uge 44 i UNIFI-M. Patienter i ustekinumab-gruppen, der fik ustekinumab ved den anbefalede dosis, udviste signifikante forbedringer for så vidt angår endepunktet histo-endoskopisk slimhindeheling i uge 8 (18 %) sammenlignet med placebogruppen (9 %). I uge 44 observeredes opretholdelse af denne virkning med signifikant flere patienter med histo-endoskopisk slimhindeheling i de grupper, der blev behandlet med ustekinumab hver 12. uge (39 %) og hver 8. uge (46 %) sammenlignet med placebo (24 %).

Helbredsrelateret livskvalitet
Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet med spørgeskemaerne IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire,* SF-36 og EuroQoL-5-D (EQ-5D).

Sammenlignet med placebo rapporterede de patienter, som fik ustekinumab, flere statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde forbedringer ved uge 8 i total-score for IBDQ, EQ-5D og EQ-5D VAS og i SF-36 *Mental Component Summary Score* og SF-36 36 *Physical Component Summary Score*. Disse forbedringer blev opretholdt hos de patienter, der blev behandlet med ustekinumab i UNIFI-M til uge 44. Forbedringen i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved IBDQ og SF-36 vedblev generelt under forlængelsen til uge 200.

De patienter, der fik ustekinumab, oplevede signifikant flere forbedringer i arbejdsproduktivitet målt som en øget reduktion af den generelle, nedsatte arbejdsevne og i aktivitetsnedsættelse målt ved hjælp af spørgeskemaet WPAI-GH end de patienter, der fik placebo.

Hospitalsindlæggelser og colitis ulcerosa (UC)-relaterede kirurgiske indgreb
Op til uge 8 i UNIFI-I var andelen af forsøgspersoner, der blev indlagt på grund af UC-relateret sygdom, signifikant lavere i den gruppe, der fik ustekinumab ved den anbefalede dosis (1,6 %, 5/322) sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen (4,4 %, 14/319), og der var ingen forsøgspersoner, i gruppen der fik ustekinumab ved den anbefalede induktionsdosis, der måtte gennemgå kirurgiske indgreb relateret til UC-sygdom sammenlignet med 0,6 % (2/319) af forsøgspersonerne i placebogruppen.

Op til uge 44 i UNIFI-M observeredes der et signifikant lavere antal UC-relaterede hospitalsindlæggelser hos forsøgspersoner i den kombinerede ustekinumab-gruppe (2,0 %, 7/348) sammenlignet med placebogruppen (5,7 %, 10/175). Et numerisk lavere antal forsøgspersoner i ustekinumab-gruppen (0,6 %, 2/348) gennemgik kirurgiske indgreb relateret til UC-sygdom sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen (1,7 %, 3/175) op til uge 44.

Immunogenicitet

Der kan udvikles antistoffer mod ustekinumab under behandling med ustekinumab, og de fleste er neutraliserende. Dannelsen af antistoffer mod ustekinumab er forbundet med øget clearance af

ustekinumab hos patienter med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Der blev ikke observeret reduceret virkning. Der er ingen åbenbar forbindelse mellem tilstedeværelse af antistoffer mod ustekinumab og forekomsten af reaktioner på injektionsstedet.

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter
Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos 101 pædiatriske patienter, på 2 år og derover og som vejede mindst 10 kg, i et fase 3-multicenterstudie (UNITI-Jr) med pædiatriske patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (defineret som en score på Paediatric Crohn's Disease Activity Index [PCDAI] > 30) til og med 48 ugers behandling (8 uger med induktionsbehandling og 40 uger med vedligeholdelsesbehandling). I studiet deltog 2 patienter mellem 2 og 5 år og 18 patienter mellem 6 og 11 år; 29 patienter vejede mindre en 40 kg, inklusive 11 patienter, der vejede mindre end 30 kg. De patienter, der blev inkluderet i studiet, havde enten ikke haft tilstrækkeligt respons på eller havde ikke tolereret tidligere biologisk behandling eller konventionel behandling for Crohns sygdom. Studiet omfattede en ublindet induktionsbehandling med en enkelt intravenøs dosis af ustekinumab på ca. 6 mg/kg (patienter, der vejede mindst 40 kg) eller 250 mg/m^2 (patienter, der vejede mindre end 40 kg, baseret på BSA) (se pkt. 4.2), efterfulgt af et randomiseret dobbeltblindet subkutant vedligeholdelsesregime med 90 mg ustekinumab (patienter, der vejede mindst 40 kg) eller 60 mg/ m^2 (patienter, der vejede mindre end 40 kg, baseret på BSA) (se pkt. 4.2 i produktresumeet for Uzpruvo injektionsvæske, opløsning (hætteglas) og injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte) administreret enten hver 8. uge eller hver 12. uge.

Effektresultater
Det primære endepunkt i studiet var klinisk remission ved induktionsuge 8 (defineret som en PCDAI-score ≤ 10). Andelen af patienter, som opnåede klinisk remission, var 46.5 % (47/101) og er sammenlignelig med den, der er set i fase 3-studier af ustekinumab hos voksne.

Der blev set klinisk respons så tidligt som uge 3. Andelen af patienter med klinisk respons i uge 8 (defineret som en reduktion i PCDAI-scoren på > 12,5 point i forhold til *baseline*, med en samlet PCDAI-score på ikke over 30) var 84.2 % (85/101).

Af de 101 patienter der modtog intravenøs induktionsbehandling overgik 97 (96,0 %) til vedligeholdelsesperioden. Heraf responderede 85 på induktionen.

Tabel 9 viser analyserne for de sekundære endepunkter til og med vedligeholdelsesuge 44.

Tabel 9: Oversigt over sekundære endepunkter til og med vedligeholdelsesuge 44

	90 mg eller 60 mg/m^2 ustekinumab hver 8. uge N = 41	**90 mg eller 60 mg/m^2 ustekinumab hver 12. uge N = 44**	**Samlet antal patienter N = 85**
Klinisk remission[*]	48.8% (20/41)	59.1% (26/44)	54.1% (46/85)
Kortikosteroidfri klinisk remission[§]	46.3% (19/41)	59.1% (26/44)	52.9% (45/85)
Klinisk remission hos patienter, som havde klinisk remission ved induktionsuge 8[*]	73.9% (17/23)	62.5% (15/24)	68.1% (32/47)
Klinisk respons[†]	56.1% (23/41)	63.6% (28/44)	60.0% (51/85)
Endoskopisk respons[£]	25.0% (10/40)	30.2% (13/43)	27.7% (23/83)

* Klinisk remission defineres som en PCDAI-score på ≤ 10 point.

§ Kortikosteroidfri remission defineres som en PCDAI-score på ≤ 10 point og ingen administration af kortikosteroider i mindst 90 dage forud for vedligeholdelsesuge 44.

† Klinisk respons defineres som en reduktion i PCDAI-scoren på ≥ 12,5 point i forhold til *baseline*, med en samlet PCDAI-score på ikke over 30.

£ Endoskopisk respons defineres som en reduktion i SES-CD-scoren på ≥ 50% eller i SES-CD-scoren på ≤ 2 hos patienter med en SES-CD-score på ≥ 3 ved *baseline*.

Justering af doseringshyppighed
Hos patienter, som indgik i vedligeholdelsesregimet og oplevede tab af respons baseret på PCDAI-scoren, kunne doseringen justeres. Patienterne blev enten skiftet fra behandling hver 12. uge til hver 8. uge eller fastholdt på behandling hver 8. uge (simuleret justering). 2 patienter blev dosisjusteret til det kortere doseringsinterval. Hos disse patienter blev der opnået klinisk remission hos 100 % (2/2) af patienterne 8 uger efter dosisjustering.

Patienter fra begge behandlingsregimer (behandling hver 12. uge eller 8. uge), som ikke responderede ved vedligeholdelsesuge 8, eller som oplevede tab af respons og havde lave niveauer af ustekinumab (steady-state ustekinumab-dalkoncentration over 8 uger <1,4 µg/ml), opfyldte inklusionskriterierne til et valgfrit eksponeringsoptimerings-delstudie. Dette åbne delstudie havde en minimumsvarighed på 16 uger med et subkutant vedligeholdelsesregime på 90 mg ustekinumab eller 60 mg/m^2 (baseret på BSA) administreret hver 4. uge. I alt 26 patienter deltog i delstudiet. Blandt deltagende patienter skiftede 11 (42,3 %) fra 12-ugers til 4-ugers dosering, og 15 (57,7 %) skiftede fra 8-ugers til 4-ugers dosering.Ved uge 16, efter at dosisfrekvensen var ændret, var 95,0 % (19/20) af de evaluerbare patienter i klinisk respons og 50,0 % (10/20) var i klinisk remission.

Sikkerhedsprofilen for induktionsdosisregimet og begge vedligeholdelsesdosisregimer i den pædiatriske population på 2 år eller ældre er sammenlignelig med den fastlagte sikkerhedsprofil i den voksne population med Crohns sygdom (se pkt. 4.8).

Inflammatoriske biomarkører i serum og fæces
Den gennemsnitlige (SD) ændring i koncentrationer af C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin ved vedligeholdelsesuge 44 i forhold til *baseline* var henholdsvis -6,65 (18,609) mg/l og -716,9 (2.597,66) mg/kg.

Helbredsrelateret livskvalitet
De samlede IMPACT-III-scorer og alle underdomæner (tarmsymptomer, systemiske symptomer relateret til træthed samt trivsel) påviste klinisk betydningsfulde forbedringer efter 52 uger.

Pædiatrisk population
Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ustekinumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter den anbefalede intravenøse induktionsdosis var den gennemsnitlige højeste serumkoncentration af ustekinumab, som blev observeret en time efter infusion, 126,1 µg/ml hos patienter med Crohns sygdom.

Fordeling

Den mediane fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase (Vz) efter en enkelt intravenøs administration til patienter med psoriasis lå fra 57 til 83 ml/kg.

Biotransformation

Den eksakte metaboliske omsætning af ustekinumab kendes ikke.

Elimination

Median systemisk clearance (CL) efter en enkelt intravenøs administration til patienter med psoriasis lå fra 1,99 til 2,34 ml/dag/kg. Den mediane halveringstid ($t_{1/2}$) for ustekinumab var ca. 3 uger hos patienter med Crohns sygdom, psoriasis og/eller psoriasisartrit, med et interval mellem 15 og 32 dage for alle studier af psoriasis og psoriasisartrit.

Linearitet

Den systemiske eksponering af ustekinumab hos patienter med psoriasis (C_{max} og AUC) steg på tilnærmelsesvis dosisproportional måde efter en enkelt intravenøs administration ved doser fra 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg.

Særlige populationer

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der er ikke udført specifikke studier med intravenøs ustekinumab hos ældre patienter.

Hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa varierede ustekinumabs clearance afhængigt af legemsvægt, serumalbumin, køn, og status for antistof mod ustekinumab, hvor legemsvægt var den væsentligste kovariant, der påvirkede fordelingsvolumen. Hertil kommer, at clearance blev påvirket af C-reaktivt protein, status for fejlslagen behandling med TNF-antagonist og race (asiatisk og ikkeasiatisk) ved Crohns sygdom. Indvirkningen af disse kovarianter lå inden for ± 20% af den typiske værdi eller referenceværdi for de respektive farmakokinetiske parametre, hvorfor dosisjustering ikke er påkrævet for disse kovarianter. Samtidig brug af immunmodulatorer havde ikke nogen signifikant indvirkning på ustekinumabs fordeling.

Regulering af CYP450-enzymer

Virkningerne af IL-12 eller IL-23 på reguleringen af CYP450-enzymer blev evalueret i et *in vitro* studie ved anvendelse af humane hepatocytter. Studiet viste, at IL-12 og/eller IL-23 i koncentrationer på 10 ng/ml ikke ændrede CYP450-aktiviteten (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4) hos mennesker (se pkt. 4.5).

Der er blevet udført et åbent fase 1-interaktionsstudie, studie CNTO1275CRD1003, til evaluering af ustekinumabs indvirkning på cytochrom P450-enzymaktiviteten efter induktions- og vedligeholdelsesdosering hos patienter med aktiv Crohns sygdom (n = 18). Der blev ikke set nogen klinisk signifikante ændringer i eksponeringen for koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), dextromethorphan (CYP2D6-substrat) eller midazolam (CYP3A-substrat) ved samtidig brug af ustekinumab i de godkendte anbefalede doser hos patienter med Crohns sygdom (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population
Serumkoncentrationer af ustekinumab hos pædiatriske patienter med Crohns sygdom på 2 år eller ældre der vejede mindst 10 kg, svarede generelt til dem, der ses hos den voksne population med Crohns sygdom.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko (f.eks. organtoksicitet) for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet, herunder sikkerhedsfarmakologi. I udviklings- og reproduktionstoksicitetsstudier hos cynomolgusaber var der ingen uønskede virkninger på indikatorer for hanners fertilitet, og der sås ingen fødselsdefekter eller udviklingstoksicitet. Der sås ingen uønskede virkninger på indikatorer for hunners fertilitet ved brug af et antistof analogt til IL-12/23 hos mus.

Dosisniveauerne i dyrestudier var op til ca. 45 gange højere end den højeste tilsvarende dosis beregnet til administration til psoriasispatienter og betød, at de højeste serumkoncentrationer hos aber var mere end 100 gange højere end dem, der blev observeret hos mennesker.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ustekinumab på grund af manglen på egnede modeller for et antistof uden krydsreaktivitet over for IL-12/23 p40 hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

EDTA dinatriumsalt dihydrat
Histidin
Histidin-monohydrochlorid
Methionin
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Uzpruvo må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning. Uzpruvo må ikke administreres samtidig med andre lægemidler i den samme intravenøse slange.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 8 timer ved 15 til 25 °C under brug.

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal lægemidlet anvendes straks, medmindre proceduren ved fortynding udelukker risiko for mikrobiel forurening. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold under brug brugerens ansvar.

Uåbnede hætteglas kan opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i en enkelt sammenhængende periode på maksimalt 7 dage i den original karton for at beskytte mod lys. Når et hætteglas har været opbevaret ved stuetemperatur (ved temperaturer op til 30 °C), må det ikke returneres til køleskabet. Kassér hætteglasset, hvis det ikke bruges inden for 7 dage ved opbevaring ved stuetemperatur eller inden den oprindelige udløbsdato, alt efter, hvad der kommer først.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

26 ml opløsning i type 1-hætteglas på 30 ml lukket med en coatet bromobutyl gummiprop.
Uzpruvo leveres i pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglasset må ikke rystes. Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikelholdigt materiale eller misfarvning inden administration. Opløsningen er klar, farveløs til lys gul. Lægemidlet må ikke bruges, hvis opløsningen er frossen, misfarvet eller uklar, eller hvis der er partikelholdigt materiale i form af fremmedlegemer.

<u>Fortynding</u>

Uzpruvo koncentrat til infusionsvæske skal fortyndes og klargøres af sundhedspersoner under anvendelse af aseptisk teknik.

1. Beregn dosis og det nødvendige antal Uzpruvo-hætteglas på basis af patientens vægt for voksne patienter og pædiatriske patienter, der vejer mindst 40 kg (se pkt. 4.2, tabel 1, tabel 3), eller udregn dosis og det nødvendige antal Uzpruvo hætteglas på basis af patientens legemsoverflade (BSA) for pædiatriske patienter, der vejer mindre end 40 kg. Hvert 26 ml hætteglas med Uzpruvo indeholder 130 mg ustekinumab.
2. Udtag og kassér det volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning fra infusionsposen med 250 ml, som svarer til det volumen Uzpruvo, der skal anvendes. (kassér 26 ml natriumchlorid for hvert hætteglas med Uzpruvo, for 2 hætteglas kasseres 52 ml, for 3 hætteglas kasseres 78 ml, for 4 hætteglas kasseres 104 ml)
3. Udtag 26 ml Uzpruvo fra hvert hætteglas og føj det til 250 ml-infusionsposen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 250 ml. Bland forsigtigt.
4. For pædiatriske patienter med Crohns sygdom som vejer mindre end 40 kg, er dosen baseret på patientens legemsoverflade (BSA) som en enkelt intravenøs dosis Uzpruvo. Udtag og kassér et volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning fra infusionsposen med 100 ml, som svarer til det volumen Uzpruvo, der skal anvendes. Udtag det volumen Uzpruvo, der skal bruges fra hvert hætteglas, og tilføj det til 100 ml infusionsposen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 100 ml. Bland forsigtigt.
5. Inspicér den fortyndede infusionsvæske visuelt inden administration. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis der observeres uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmedlegemer.
6. Administrer infusionsvæsken over en periode på mindst en time. Infusionen skal være gennemført senest otte timer efter fortynding i infusionsposen.
7. Anvend kun et infusionssæt med et in-line sterilt, pyrogenfrit filter med minimal proteinbinding (porestørrelse 0,2 mikrometer).
8. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug, og ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1784/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. januar 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning
Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt sprøjte indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1κ antistof mod fremstillet i en murin myelom cellelinje ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 0,04 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning injektion

Opløsningen er klar og farveløs til svagt gul og praktisk talt fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Plaque-psoriasis
Uzpruvo er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, der ikke har responderet på, har en kontraindikation mod eller er intolerante over for andre systemiske behandlinger, herunder ciclosporin, methotrexat (MTX) eller PUVA (psoralen og ultraviolet A) (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk plaque-psoriasis
Uzpruvo er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos børn og unge patienter i alderen 6 år og derover, som ikke kan opnå tilstrækkelig kontrol med eller som er intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandling (se pkt. 5.1).

Psoriasisartrit (PsA)
Uzpruvo, alene eller i kombination med MTX, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, når deres respons på tidligere behandling med ikke-biologiske sygdoms-modificerende antireumatika (DMARD) har være utilstrækkelig (se pkt. 5.1).

Crohns sygdom hos voksne
Uzpruvo er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en TNF-alfa-antagonist eller har medicinske kontraindikationer over for sådanne behandlinger.

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter

Uzpruvo er indiceret til behandling af pædiatriske patienter, fra 2 år og ældre, med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, og som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for enten konventionel eller biologisk behandling.

Colitis ulcerosa

Uzpruvo er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel.

4.2 Dosering og administration

Uzpruvo er beregnet til brug under vejledning og supervision af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af sygdomme, som Uzpruvo er indiceret til.

Dosering

Plaque-psoriasis
Den anbefalede dosering for Uzpruvo er en initialdosis på 45 mg indgivet subkutant, efterfulgt af en dosis på 45 mg 4 uger senere og efterfølgende hver 12. uge.

Det skal overvejes at seponere behandlingen hos patienter, der ikke har responderet i løbet af 28 ugers behandling.

Patienter med en legemsvægt > 100 kg.
Hos patienter, der vejer over 100 kg, er den initiale dosis 90 mg indgivet subkutant, efterfulgt af en dosis på 90 mg 4 uger senere og efterfølgende hver 12. uge. Hos disse patienter har 45 mg også vist sig at være effektivt. Imidlertid gav 90 mg større effekt (se pkt. 5.1, tabel 5).

Psoriasisartrit (PsA)
Den anbefalede dosering af Uzpruvo er en initialdosis på 45 mg indgivet subkutant, efterfulgt af en dosis på 45 mg 4 uger senere og efterfølgende hver 12. uge. Alternativt kan der gives 90 mg til patienter med en legemsvægt > 100 kg.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist respons efter 28 ugers behandling.

Ældre
Dosisjustering hos ældre patienter (≥ 65 år) er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og leverfunktion
Uzpruvo er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosis.

Pædiatrisk population
Uzpruvos sikkerhed og virkning hos børn under 6 år med psoriasis og hos børn under 18 år med psoriasisartrit er endnu ikke klarlagt. Ingen data er tilgængelig.

Pædiatrisk plaque-psoriasis (6 år og derover)
Den anbefalede dosis af Uzpruvo baseret på kropsvægt er vist nedenfor (tabel 1 og 2). Uzpruvo skal administreres i uge 0 og 4 og derefter hver 12. uge.

Table 1 Anbefalet doses af Uzpruvo for pædiatrisk psoriasis

Kropsvægt på doserings tidspunktet	**Anbefalet dosis**
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 kg til ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

For at beregne injektionsvolumen (ml) for patienter < 60 kg skal følgende formel anvendes: kropsvægt (kg) x 0,0083 (ml/kg), se også tabel 2. Det beregnede volumen skal afrundes til nærmeste 0,01 ml og administreres med en gradueret 1 ml sprøjte. Der fås 45 mg hætteglas til pædiatriske patienter, som skal have mindre end den fulde dosis på 45 mg.

Tabel 2 Injektionsvolumeninger for Uzpruvo til patienter med pædiatrisk psoriasis, som vejer < 60 kg

Kropsvægt på doserings tidspunktet (kg)	**Dosis (mg)**	**Injektionsvolumen (ml)**
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32

Kropsvægt på doserings tidspunktet (kg)	Dosis (mg)	Injektionsvolumen (ml)
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har vist noget respons i op til 28 ugers behandling.

Crohns sygdom og colitis ulcerosa
Den første dosis af Uzpruvo i behandlingsregimet administreres intravenøst. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for Uzpruvo 130 mg koncentrat til infusionsvæske for oplysninger om dosering af det intravenøse regime.

Patienter, som ikke udviser et tilstrækkeligt respons 8 uger efter den første subkutane dosis, kan gives endnu en subkutan dosis på dette tidspunkt (se pkt. 5.1).

For patienter, der mister respons ved dosering hver 12. uge, kan det muligvis være en fordel at øge doseringshyppigheden til hver 8. uge (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Disse patienter kan herefter overgå til dosering hver 8. uge eller hver 12. uge i henhold til lægens vurdering (se pkt. 5.1).

Seponering skal overvejes hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt 16 uger efter i.v. induktionsdosis eller 16 uger efter skift til vedligeholdelsesdosering hver 8. uge.

Behandling med immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med Uzpruvo. Hos patienter, som har responderet på behandling med Uzpruvo, kan behandling med kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Hvis behandlingen i tilfælde af Crohns sygdom eller colitis ulcerosa har været afbrudt midlertidigt, er det sikkert og effektivt at genoptage den med subkutan dosering hver 8. uge.

Ældre
Dosisjustering hos ældre patienter (≥ 65 år) er ikke nødvendig (se pkt. 4.4)

Nedsat nyre- og leverfunktion
Ustekinumab er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter *(2 år og ældre)*
Den første dosis af Uzpruvo i behandlingsregimet administreres intravenøst. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for Uzpruvo 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, for oplysninger om dosering af det intravenøse regime.

Patienter, der vejer mindre end 40 kg (BSA-baseret dosering)
Hos pædiatriske patienter med Crohns sygdom, der vejer mindre end 40 kg, er den anbefalede vedligeholdelsesdosis en subkutant administreret dosis baseret på patientens BSA, se tabel 3. Det beregnede volumen skal rundes af til nærmeste 0,1 ml og administreres med en 1 ml gradueret sprøjte.

Tabel 3: Injektionsvolumen for pædiatriske patienter med Crohns sygdom, der vejer mindre end 40 kg

Patientens BSA-interval (m^2) på doseringstidspunktet Kropsvægt < 40 kg	**Anbefalet dosis (mg)**	**Injektionsvolume (ml)**	**Antal hætteglas med 45 mg/0,5 ml**
0,40 til <0,62	36 mg	0,4	1 hætteglas
0,62 til <0,95	45 mg	0,5	1 hætteglas*
0,95 til <1,25	63 mg	0,7	2 hætteglas
≥1,25	90 mg	1,0	2 hætteglas*

* Den fyldte sprøjte kan anvendes som et alternativ til hætteglasset med 45 mg/0,5 ml til administrering af den påkrævede dosis.

Patienter, som vejer mindst 40 kg (vægtbaseret dosering)
Hos pædiatriske patienter med Crohns sygdom, der vejer mindst 40 kg, er den anbefalede vedligeholdelsesdosis en subkutan 90 mg dosis.

Doseringsfrekvens for pædiatriske patienter (fra 2 år og ældre)
Den første subkutane administration af Uzpruvo bør finde sted i uge 8 efter den intravenøse dosis. Derefter anbefales dosering hver 12. uge.

For patienter, der mister respons ved dosering hver 12. uge, kan det muligvis være en fordel at øge doseringshyppigheden til hver 8. uge (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Disse patienter kan herefter overgå til dosering hver 8. uge eller hver 12. uge i henhold til lægens vurdering (se pkt. 5.1).

Patienter, der har oplevet tab af respons, mens de har modtaget doser hver 12. uge, kan øge deres doseringsfrekvens til hver 8. uge (se pkt. 5.1 og 5.2). De patienter, der modtager doser hver 12. eller 8. uge, som oplever tab af respons og har lave ustekinumab dalniveauer (<1,4 µg/ml målt ved en valideret ECLIA eller ELISA testmetode eller et sammenligneligt assay), kan drage fordel af at forkorte doseringsintervallet til hver 4. uge hvis klinisk indiceret. En dalniveau måling bør gentages enten 12 eller 16 uger efter dosisjustering til dosering hver 4. uge. Hvis dalniveauet er >7,2 µg/ml, og patienten har opnået respons og vedligeholder respons, kan doseringsintervallet ændres tilbage til dosering hver 8. uge.

Seponering skal overvejes hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt 16 uger efter i.v. induktionsdosis eller 16 uger efter dosisjustering.

Behandling med immunmodulatorer, 5-aminosalicylat (5-ASA) præparater, antibiotika og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med Uzpruvo. Hos patienter, som har responderet på behandling med Uzpruvo, kan behandling med disse lægemidler reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Uzpruvos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 2 år og mindre end 10 kg ved behandling af Crohns sygdom er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Pædiatrisk colitis ulcerosa
Uzpruvos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 18 år ved behandling af colitis ulcerosa er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration
Uzpruvo 45 mg hætteglas eller 45 mg og 90 mg fyldte injektionssprøjter er kun til subkutan injektion. Hvis det er muligt, skal hudområder med psoriasis undgås som injektionssteder.

Patienterne eller deres omsorgspersoner kan efter at have fået behørig undervisning i injektionsteknikken for subkutan injektion injicere Uzpruvo, hvis lægen beslutter, at det er hensigtsmæssigt. Lægen skal dog sikre sig, at der sker den nødvendige opfølgning.
Patienterne eller deres omsorgspersoner skal have besked på at injicere den ordinerede mængde af Uzpruvo i henhold til anvisningerne i indlægssedlen. I indlægssedlen gives der grundige anvisninger i administration.

I pkt. 6.6 gives der yderligere anvisninger om præparering og særlige forholdsregler for håndtering.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk vigtig, aktiv infektion (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Ustekinumab kan øge risikoen for infektioner samt reaktivere latente infektioner.
I kliniske studier og et observationsstudie efter markedsføringen hos patienter med psoriasis er der observeret alvorlige bakterie-, svampe- og virusinfektioner hos patienter, der fik ustekinumab (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner, herunder reaktivering af tuberkulose, andre opportunistiske bakterielle infektioner (herunder atypisk mykobakteriel infektion, listeria-meningitis, legionærsyge og nokardiose), opportunistiske svampeinfektioner, opportunistiske virusinfektioner (herunder encephalitis forårsaget af herpes simplex 2) og parasitære infektioner (herunder okulær toksoplasmose), hos patienter, der fik ustekinumab.

Der skal udvises forsigtighed, når det overvejes at anvende Uzpruvo til patienter med en kronisk infektion eller tidligere recidiverende infektioner (se pkt. 4.3).

Inden behandling med Uzpruvo påbegyndes, skal patienterne vurderes med hensyn til tuberkulose. Uzpruvo må ikke gives til patienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling af latent tuberkuloseinfektion skal påbegyndes før administration af Uzpruvo. Antituberkuløs behandling skal

også overvejes, inden behandling med Uzpruvo påbegyndes til patienter med latent eller aktiv tuberkulose, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes. Patienter, der får Uzpruvo, skal monitoreres nøje med henblik på tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen.

Patienterne skal have besked om at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer, der tyder på en infektion. En patient, der udvikler en alvorlig infektion, skal monitoreres nøje, og Uzpruvo må ikke indgives, før infektionen har fortaget sig.

Maligniteter

Immunsuppressiva som ustekinumab har et potentiale for at øge risikoen for maligniteter. Nogle patienter, der har fået ustekinumab i kliniske studier og et observationsstudie efter markedsføringen hos patienter med psoriasis, har udviklet kutane og ikke-kutane maligniteter (se pkt. 4.8). Risikoen for malignitet kan være forhøjet hos psoriasispatienter, som er blevet behandlet med andre biologiske lægemidler i løbet af deres sygdom.

Der er ikke udført studier af deltagelse af patienter, der har eller har haft maligniteter, eller studier, hvor der fortsat gives behandling til patienter, der udvikler en malignitet under behandlingen med ustekinumab. Der skal derfor udvises forsigtighed, når det overvejes at give Uzpruvo til disse patienter.

Alle patienter, og især patienter over 60 år, patienter med langvarig immunsuppression i anamnesen og patienter, der tidligere har fået PUVA-behandling (Psoralen UltraViolet A-lys), skal monitoreres for forekomst af hudkræft (se pkt. 4.8).

Systemiske og respiratoriske overfølsomhedsreaktioner

Systemiske
Efter markedsføringen er der indberettet alvorlige overfølsomhedsreaktioner, som i nogle tilfælde er indtruffet flere dage efter behandlingen. Tilfælde af anafylaksi og angioødem er forekommet. Hvis der opstår en anafylaktisk eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal en passende behandling iværksættes, og behandling med Uzpruvo skal seponeres (se pkt. 4.8).

Infusionsrelaterede reaktioner
Der blev observeret infusionsrelaterede reaktioner i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner på infusionen, er blevet rapporteret efter markedsføringen. Hvis der observeres en alvorlig eller livstruende reaktion, skal passende behandling iværksættes, og ustekinumab skal seponeres.

Respiratoriske
Der er indberettet tilfælde af allergisk alveolitis, eosinofil pneumoni og ikke-infektiøs organiserende pneumoni under anvendelse af ustekinumab efter godkendelsen. Kliniske billeder omfattede hoste, dyspnø og interstitielle infiltrater efter en til tre doser. Alvorlige udfald har blandt andet omfattet respiratorisk insufficiens og længerevarende hospitalsindlæggelse. Der er indberettet forbedring efter seponering af ustekinumab og desuden i visse tilfælde ved administration af kortikosteroider. Hvis infektion er udelukket, og diagnosen bekræftet, skal ustekinumab seponeres og passende behandling iværksættes (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære hændelser

Der har været observeret kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulært tilfælde hos patienter med psoriasis, som har været eksponeret for ustekinumab i et observationsstudie efter markedsføringen. Risikofaktorerne for kardiovaskulær sygdom skal evalueres regelmæssigt under behandlingen med ustekinumab.

Vaccinationer

Det anbefales, at vacciner med levende vira eller levende bakterier (f.eks. Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) ikke gives samtidig med Uzpruvo. Der er ikke udført specifikke studier af patienter, der for nylig var blevet vaccineret med levende vira eller levende bakterier. Der foreligger ikke data om sekundær transmission af infektion fra levende vacciner hos patienter, som fik ustekinumab. Før vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandling med Uzpruvo suspenderes i mindst 15 uger efter den sidste dosis og kan tidligst genoptages 2 uger efter vaccinationen. Receptudstedere bør konsultere produktresuméet for den specifikke vaccine for yderligere oplysninger og vejledning om samtidig brug af immunsuppressiva efter vaccination.

Administration af levende vacciner (som f.eks. BCG-vaccinen) til spædbørn, der har været eksponeret for ustekinumab *in utero*, frarådes i tolv måneder efter fødslen, eller indtil der ikke kan påvises serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet (se pkt. 4.5 og 4.6). Hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn, kan administration af en levende vaccine overvejes på et tidligere tidspunkt, såfremt der ikke kan påvises en serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet.

Patienter i behandling med Uzpruvo kan vaccineres med inaktiverede eller ikke-levende vacciner.

Langtidsbehandling med Uzpruvo undertrykker ikke det humorale immunrespons på pneumokok-polysaccharidvaccine og tetanusvaccine (se pkt. 5.1).

Samtidig immunsuppressiv behandling

I studier af psoriasis er sikkerheden af og effekten ved ustekinumab i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling ikke vurderet. I studier af psoriasisartrit syntes samtidig behandling med MTX ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ustekinumab. I studier af Crohns sygdom og colitis ulcerosa syntes samtidig brug af immunsuppressiva eller kortikosteroider ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ustekinumab. Der skal udvises forsigtighed, når der overvejes samtidig brug af andre immunsuppressiva og Uzpruvo eller ved overgang fra andre immunsuppressive biologiske midler (se pkt. 4.5).

Immunterapi

ustekinumab er ikke undersøgt hos patienter, som har fået allergenspecifik immunterapi. Det vides ikke, om Uzpruvo påvirker allergenspecifik immunterapi.

Alvorlige hudreaktioner

Hos patienter med psoriasis er der rapporteret om eksfoliativ dermatitis efter behandling med ustekinumab (se pkt. 4.8). Patienter med plaque-psoriasis kan som en del af sygdommens naturlige forløb udvikle erytroderm psoriasis med symptomer, der klinisk kan være umulige at skelne fra eksfoliativ dermatitis. Som led i monitoreringen af patientens psoriasis skal lægen være opmærksom på symptomer på erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis. Hvis disse symptomer opstår, skal passende behandling indledes. Uzpruvo skal seponeres, hvis der er mistanke om en lægemiddelrelateret reaktion.

Lupus-relaterede sygdomme

Der er rapporteret om tilfælde af lupus-relaterede sygdomme hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab, herunder kutan lupus erythematosus og lupus-lignende syndrom. Hvis der opstår læsioner, især i soludsatte hudområder, eller ved samtidig artralgi, skal patienten omgående søge læge. Bekræftes diagnosen af en lupus-relateret sygdom, skal ustekinumab seponeres, og passende behandling skal iværksættes.

Særlige populationer

Ældre
Samlet er der ikke observeret forskelle med hensyn til effekt og sikkerhed hos patienter på 65 år eller ældre, som fik ustekinumab, sammenlignet med yngre patienter i kliniske studier af godkendte indikationer, men antallet af patienter i alderen 65 år og derover er dog ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter. Eftersom der generelt er højere incidens af infektioner hos den ældre befolkning, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning
Dette lægemiddel indeholder 0,02 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas, svarende til 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Dette lægemiddel indeholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Dette lægemiddel indeholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med Uzpruvo (se pkt. 4.4).

Administration af levende vacciner (som f.eks. BCG-vaccinen) til spædbørn, der har været eksponeret for ustekinumab *in utero*, frarådes i seks måneder efter fødslen, eller indtil der ikke kan påvises serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet (se pkt. 4.4 og 4.6). Hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn, kan administration af en levende vaccine overvejes på et tidligere tidspunkt, såfremt der ikke kan påvises en serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet.

I de farmakokinetiske populationsanalyser af ustekinumab fase 3-studierne blev effekten af de hyppigst, samtidigt anvendte lægemidler til psoriasispatienter undersøgt (herunder paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylsyre, metformin, atorvastatin, levothyroxin) på ustekinumabs farmakokinetik. Der var ingen indikation af interaktion ved samtidig administration at disse lægemidler. Grundlaget for denne analyse var, at mindst 100 patienter (> 5% af den undersøgte population) blev behandlet samtidigt med disse lægemidler i mindst 90% af studieperioden. Ustekinumabs farmakokinetik påvirkedes ikke ved samtidig anvendelse af MTX, NSAID, 6-mercaptopurin, azathioprin eller orale kortikosteroider hos patienter med psoriasisartrit, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa, eller af tidligere eksponering for anti-TNF-alfa-midler hos patienter med psoriasisartrit eller Crohns sygdom, eller af tidligere eksponering for biologiske midler (dvs. anti-TNF-alfa-midler og/eller vedolizumab) hos patienter med colitis ulcerosa.

Resultaterne af et *in vitro*-studie og et fase 1-studie hos forsøgsdeltagere med aktiv Crohns sygdom tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig hos patienter, som er i samtidig behandling med CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

I studier af psoriasis er ustekinumab sikkerhed og virkning i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling ikke vurderet. I studier af psoriasisartrit syntes samtidig behandling med MTX ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ustekinumab. I studier af Crohns sygdom og colitis ulcerosa syntes samtidig brug af immunsuppressiva eller kortikosteroider ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ustekinumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektive præventionsmetoder under behandlingen og i mindst 15 uger efter behandlingen.

Graviditet

Data fra et moderat antal prospektivt indsamlede graviditeter efter eksponering for ustekinumab med kendte udfald, herunder mere end 450 graviditeter eksponeret i løbet af første trimester, indikerer ikke en øget risiko for større medfødte misdannelser hos den nyfødte.

Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Den tilgængelige kliniske erfaring er dog begrænset. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at undgå brugen af Uzpruvo i forbindelse med graviditet.

Ustekinumab passerer placenta og er blevet påvist i serum hos spædbørn født af kvindelige patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab under graviditeten. Den kliniske virkning af dette er ukendt, men risikoen for infektion hos spædbørn, der er blevet eksponeret for ustekinumab *in utero*, kan være øget efter fødslen.
Administration af levende vacciner (som f.eks. BCG-vaccinen) til spædbørn, der har været eksponeret for ustekinumab *in utero*, frarådes i tolv måneder efter fødslen, eller indtil der ikke kan påvises serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet (se pkt. 4.4 og 4.5). Hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn, kan administration af en levende vaccine overvejes på et tidligere tidspunkt, såfremt der ikke kan påvises en serumkoncentration af ustekinumab hos spædbarnet.

Amning

Begrænsede data fra publiceret litteratur tyder på, at ustekinumab udskilles i human mælk i meget små mængder. Det vides ikke, om ustekinumab absorberes systemisk efter oral indtagelse. Der er risiko for bivirkninger af ustekinumab hos spædbørn, der ammes. Når der træffes beslutning om, hvorvidt amningen skal stoppes under behandlingen og op til 15 uger efter behandlingen, eller om behandlingen med Uzpruvo skal seponeres, skal der derfor tages hensyn til barnets fordel ved amning og kvindens fordel ved behandling med Uzpruvo.

Fertilitet

Ustekinumabs virkning på human fertilitet er ikke blevet evalueret (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Uzpruvo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger i de kontrollerede perioder i kliniske studier hos voksne var nasopharyngitis (som forekom hos 6,9 % af de patienter, der fik ustekinumab, og 5,4 % af patienterne, der fik placebo) og hovedpine (som forekom hos 7,0 % af de patienter, der fik ustekinumab, og 5,2 % af patienterne, der fik placebo). Den mest alvorlige bivirkning indberettet om ustekinumab er alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi (se pkt. 4.4). Den overordnede sikkerhedsprofil var den samme for patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Nedenstående sikkerhedsdata afspejler voksne patienters eksponering for ustekinumab i 14 fase 2- og fase 3-studier af 6 710 patienter (4 135 med psoriasis og/eller psoriasisartrit, 1 749 med Crohns sygdom og 826 patienter med colitis ulcerosa). Disse omfatter eksponering for ustekinumab i de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de kliniske studier hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa i mindst 6 måneder (4.577 patienter) eller i mindst 1 år (3.648 patienter). 2.194 patienter med psoriasis, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa blev eksponeret i mindst 4 år, mens 1.148 patienter med psoriasis eller Crohns sygdom blev eksponeret i mindst 5 år.

Tabel 4 giver en oversigt over bivirkninger fra kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa hos voksne og over bivirkninger indrapporteret efter markedsføringen. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse og hyppighed i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), Meget sjælden (< 1/10 000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 4 Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	**Hyppighed: bivirkning**
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig: Øvre luftvejsinfektion, nasopharyngitis, sinusitis Ikke almindelig: Cellulitis, tandinfektioner, herpes zoster, infektion i de nedre luftveje, virusinfektion i de øvre luftveje, vulvovaginal mykotisk infektion
Immunsystemet	Ikke almindelig: Overfølsomhedsreaktioner (herunder udslæt, urticaria) Sjælden: Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi, angioødem)
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig: Depression
Nervesystemet	Almindelig: Svimmelhed, hovedpine Ikke almindelig: Facialisparese
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig: Orofaryngeale smerter Ikke almindelig: Tilstoppet næse Sjælden: Allergisk alveolitis, eosinofil pneumoni Meget sjælden: Organiserende pneumoni*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig: Diaré, kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv	Almindelig: Pruritus Ikke almindelig: Pustuløs psoriasis, hudeksfoliation, acne Sjælden: Eksfoliativ dermatitis, allergisk vaskulitis Meget sjælden: Bulløs pemphigoid, kutan lupus erythematosus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig: Rygsmerter, myalgi, artralgi Meget sjælden: Lupus-lignende syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig: Træthed, erytem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet Ikke almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, hæmatom, induration, hævelse og pruritus), asteni

* Se pkt. 4.4, Systemiske og respiratoriske overfølsomhedsreaktioner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner
I de placebokontrollerede studier af patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa var forekomsten af infektioner eller alvorlige infektioner stort set ens for de patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og dem, der blev behandlet med placebo. I den placebokontrollerede periode i disse kliniske studier var forekomsten af infektioner i opfølgningsperioden 1,36 pr. patientår for patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og 1,34 hos patienter, der blev behandlet med placebo. Forekomsten af alvorlige infektioner i opfølgningsperioden var 0,03 pr. patientår, der blev behandlet med ustekinumab, (30 alvorlige infektioner i 930 patientår i opfølgningsperioden) og 0,03 hos patienter, der blev behandlet med placebo (15 alvorlige infektioner i 434 patientår i opfølgningsperioden) (se pkt. 4.4).

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i de kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der repræsenterede eksponering for ustekinumab i 15.227 patientår hos 6 710 patienter, var den mediane opfølgningsperiode 1,2 år – 1,7 år i psoriasissygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohns sygdom og 2,3 år i studier med colitis ulcerosa. Forekomsten af infektioner var 0,85 pr. patientår i opfølgningsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og forekomsten af alvorlige infektioner var 0,02 pr. patientår i opfølgningsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab (289 alvorlige infektioner i 15.227 patientår i opfølgningsperioden). Rapporterede alvorlige infektioner omfattede pneumoni, anal absces, cellulitis, divertikulitis, gastroenteritis og virale infektioner.

I kliniske studier udviklede patienter med latent tuberkulose, der samtidig blev behandlet med isoniazid, ikke tuberkulose.

Maligniteter
I den placebokontrollerede periode af de kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa var forekomsten af maligniteter, undtaget ikke-melanom hudkræft, 0,11 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden for patienter i ustekinumab-armen (1 patient i 929 patientår i opfølgningsperioden) sammenlignet med 0,23 i placebo-armen (1 patient i 434 patientår i opfølgningsperioden). Forekomsten af ikke-melanom hudkræft var 0,43 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden for patienter i ustekinumab-armen (4 patienter i 929 patientår i opfølgningsperioden) sammenlignet med 0,46 i placebo-armen (2 patienter i 433 patientår i opfølgningsperioden).

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der udgjorde 15.205 patientårs eksponering for ustekinumab hos 6 710 patienter, var den mediane opfølgningsperiode 1,2 år – 1,7 år i psoriasissygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohns sygdom og 2,3 år i studier med colitis ulcerosa. Maligniteter, eksklusive ikke-melanom hudkræft, rapporteredes hos 76 patienter i løbet af 15.205 patientår i opfølgningsperioden (incidens 0,50 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden hos patienter, der fik ustekinumab). Den rapporterede forekomst af maligniteter hos patienter, der blev behandlet med ustekinumab, var sammenlignelig med den forventede forekomst hos befolkningen generelt (standardiseret incidensrate = 0,94 [95% konfidensinterval: 0,73-1,18]) justeret for alder, køn og race. De hyppigst observerede maligniteter, når der ses bort fra ikke-melanom hudkræft, var prostatakræft, melanom, kolorektal kræft og brystkræft. Incidensen af ikke-melanom hudkræft var 0,46 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden for patienter, der fik ustekinumab (69 patienter pr. 15.165 patientår i opfølgningsperioden). Forholdet mellem patienter med basalcellekarcinom *versus* planocellulært karcinom (3:1) er sammenligneligt med forholdet i befolkningen generelt (se pkt. 4.4).

Overfølsomheds- og infusionsreaktioner
I studier med intravenøs induktion i Crohns sygdom og colitis ulcerosa blev der ikke rapporteret om anafylaktiske hændelser eller andre alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger efter en enkelt intravenøs dosis. I disse studier blev der rapporteret om bivirkninger i løbet af eller inden for en time

efter infusion hos 2,2% af de 785 patienter i placeboarmen og hos 1,9% af de 790 patienter, som blev behandlet med den anbefalede dosis ustekinumab. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner på infusionen, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter på 6 år og derover med plaque-psoriasis
Ustekinumabs sikkerhed er blevet undersøgt i to fase 3-studier hos pædiatriske patienter med moderat til svær plaque-psoriasis. Det første studie var med 110 patienter mellem 12 og 17 år, som blev behandlet i op til 60 uger, og det andet studie var med 44 patienter mellem 6 og 11 år, som blev behandlet i op til 56 uger. Generelt svarede de indberettede bivirkninger i disse to studier med sikkerhedsdata i op til 1 år til de bivirkninger, der observeredes i tidligere studier hos voksne med plaque-psoriasis.

Pædiatriske patienter, på 2 år og ældre, med Crohns sygdom
Ustekinumabs sikkerhed og virkning er blevet undersøgt i ét fase 1-studie og ét fase 3-studie med pædiatriske patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom. 34 patienter i fase 1-studiet blev fulgt op til 240 uger, og 101 patienter i fase 3-studiet blev fulgt op til 68 uger. Generelt svarede sikkerhedsprofilen til den, der er set i tidligere studier med voksne med Crohns sygdom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på op til 6 mg/kg er blevet indgivet intravenøst i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres med henblik på tegn eller symptomer på bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC05

Uzpruvoer et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1κ-antistof, der binder sig med specificitet til den delte p40-proteinunderenhed af humane cytokiner interleukin- (IL-)12 og IL-23. Ustekinumab hæmmer bioaktiviteten af human IL-12 og IL-23 ved at forhindre, at p40 binder sig til deres IL-12Rβ1-receptorprotein, der er udtrykt på overfladen af immunceller. Ustekinumab kan ikke binde sig til IL-12 eller IL-23, der allerede er bundet til celleoverfladereceptoren IL-12Rβ1. Det er derfor ikke sandsynligt, at ustekinumab bidrager til komplement eller antistofmedieret cytotoksicitet i celler med IL-12- og IL-13-receptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner, der udskilles af aktiverede antigenpræsenterende celler, f.eks. makrofager og dendritiske celler, og begge cytokiner deltager i immunsystemets funktioner: IL-12 stimulerer *natural killer*-celler (NK-celler) og driver differentieringen af CD4+ T-celler til fænotypen T-hjælper 1 (Th1), mens IL-23 inducerer aktivering af T-hjælper 17 (Th17). Anormal regulering af IL 12 og IL 23 er imidlertid blevet associeret med immunmedierede sygdomme såsom psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa.

Ved at binde den p40-underenhed, som IL-12 og IL-23 deler, kan ustekinumab udøve sin kliniske virkning på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa gennem afbrydelse af forløbene for Th1- og Th17-cytokiner, som spiller en central rolle i disse sygdommes patologi.

Hos patienter med Crohns sygdom resulterede behandling med ustekinumab i et fald i inflammatoriske markører, herunder C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin, i løbet af induktionsfasen, som derefter vedblev i hele vedligeholdelsesfasen. CRP blev målt i studiets forlængelse, og de fald, der sås i vedligeholdelsesfasen, vedblev generelt til uge 252.

Hos patienter med colitis ulcerosa resulterede behandling med ustekinumab i et fald i inflammatoriske markører, herunder CRP og fækal calprotectin, i løbet af induktionsfasen, som vedblev under hele vedligeholdelsesfasen og forlængelsen til uge 200.

Immunisering

Under den langvarige forlængelsesfase af psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2) opnåede voksne patienter, der blev behandlet med ustekinumab i mindst 3,5 år, omtrent de samme antistofresponser på såvel pneumokok-polysaccharidvaccine og tetanusvaccine som en kontrolgruppe med psoriasis, der ikke fik systemisk behandling. Der sås samme andele af voksne patienter med beskyttende niveauer af anti-pneumokok- og anti-tetanus-antistoffer, og antistoftitrene var omtrent de samme hos patienter, der fik ustekinumab, og patienterne i kontrolgruppen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Plaque-psoriasis (voksne)
Sikkerheden ved og effekten af ustekinumab er blevet vurderet hos 1 996 patienter i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis, som var egnede til lysbehandling eller systemisk behandling. Derudover sammenlignede et randomiseret, blindet assessor, aktiv-kontrolleret studie ustekinumab og etanercept hos patienter med moderat til alvorlig plaque-psoriasis, som havde haft en utilstrækkelig effekt af, var intolerant over for eller havde kontraindikationer mod ciclosporin, MTX eller PUVA.

I psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) blev 766 patienter vurderet. 53% af disse patienter udviste enten manglende respons, var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod anden systemisk behandling. De patienter, der var randomiseret til ustekinumab, fik doser på 45 mg eller 90 mg i uge 0 og 4 efterfulgt af samme dosis hver 12. uge. De patienter, der var randomiseret til at få placebo i uge 0 og 4, skiftede til at få ustekinumab (enten 45 mg eller 90 mg) i uge 12 og 16 efterfulgt af administration hver 12. uge. De patienter, der oprindeligt var randomiseret til ustekinumab, og som opnåede en respons på 75 ud fra Psoriasis Area and Severity Index (en forbedring af PASI-scoren på mindst 75% i forhold til *baseline*) i både uge 28 og 40, blev genrandomiseret til at få ustekinumab hver 12. uge eller til placebo (dvs. ophør med behandlingen). De patienter, der blev genrandomiseret til placebo i uge 40, fik genoptaget behandlingen med ustekinumab med deres oprindelige dosisregime, når de oplevede et tab på mindst 50% af den forbedring af PASI-scoren, de havde opnået i uge 40. Alle patienter blev fulgt i op til 76 uger efter første administration af forsøgsbehandlingen.

I psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2) blev 1 230 patienter vurderet. 61% af disse patienter udviste enten manglende respons, var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod anden systemisk behandling. De patienter, der var randomiseret til ustekinumab, fik doser på 45 mg eller 90 mg i uge 0 og 4 efterfulgt af en yderligere dosis efter 16 uger. De patienter, der var randomiseret til at få placebo i uge 0 og 4, skiftede til at få ustekinumab (enten 45 mg eller 90 mg) i uge 12 og 16. Alle patienter blev fulgt i op til 52 uger efter første administration af forsøgsbehandlingen.

I psoriasisstudie 3 (ACCEPT) blev 903 patienter med moderat til alvorlig psoriasis, og som havde utilstrækkelig effekt af, var intolerant over for eller havde kontraindikationer mod anden systemisk behandling, vurderet, og effekten af ustekinumab og etanercept blev sammenlignet. Desuden blev sikkerheden af ustekinumab og etanercept vurderet. I den 12 uger lange aktiv-kontrollerede del af

studiet blev patienter randomiseret til at få etanercept (50 mg 2 gange om ugen), ustekinumab 45 mg i uge 0 og 4, eller ustekinumab 90 mg i uge 0 og 4.

Der var generelt overensstemmelse mellem sygdomskarakteristika ved *baseline* for alle behandlingsgrupper i psoriasisstudie 1 og 2 med en median PASI-score ved *baseline* fra 17 til 18, en median legemsoverflade (BSA) ≥ 20 ved *baseline* og median *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) i intervallet fra 10 til 12. Omtrent en tredjedel (psoriasisstudie 1) og en fjerdedel (psoriasisstudie 2) af forsøgspersonerne havde psoriasisartritis (PsA). Lignende sygdomsalvorlighed blev set i psoriasisstudie 3.

Det primære effektmål i disse studier var andelen af patienter, der opnåede PASI 75 respons i forhold til *baseline* i uge 12 (se tabel 5 og 6).

Tabel 5 Oversigt over klinisk respons i psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) og psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2)

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

[a] $p < 0,001$ for ustekinumab 45 mg eller 90 mg, sammenlignet med placebo (PBO).

[b] PGA = Lægens samlede vurdering.

Tabel 6 Oversigt over klinisk respons i uge 12 i psoriasisstudie 3 (ACCEPT)

	Psoriasisstudie 3		
	Etanercept 24 doser (50 mg 2 gange ugentlig)	Ustekinumab 2 doser (uge 0 og uge 4)	
		45 mg	90 mg
Antal patienter randomiseret	347	209	347
PASI 50 respons N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 respons N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 respons N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA *clear* eller minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Antal patienter ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 respons N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Antal patienter > 100 kg	96	58	103
PASI 75 respons N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] p < 0,001 for ustekinumab 45 mg eller 90 mg, sammenlignet med etanercept.

[b] p = 0,012 for ustekinumab 45 mg, sammenlignet med etanercept.

I psoriasisstudie 1 var opretholdelsen af PASI 75 signifikant bedre ved fortsat behandling sammenlignet med behandlingsophør (p < 0,001). Lignende resultater blev observeret for begge doser af ustekinumab. Efter 1 år (i uge 52) havde 89% af de patienter, der var genrandomiseret til vedligeholdelsesbehandling, PASI 75 respons sammenholdt med 63% af de patienter, der var genrandomiseret til placebo (behandlingsophør) (p < 0,001). Efter 18 måneder (i uge 76) havde 84% af de patienter, der var genrandomiseret til vedligeholdelsesbehandling, et PASI 75 respons sammenholdt med 19% af de patienter, der var genrandomiseret til placebo (behandlingsophør). Efter 3 år (i uge 148) opnåede 82% af de patienter, der var genrandomiseret til vedligeholdelsesbehandling, et PASI 75 respons. Efter 5 år (ved uge 244) havde 80% af de patienter, der var genrandomiseret til vedligeholdelsesbehandling, et PASI 75 respons.

Blandt de patienter, der var genrandomiseret til placebo, og som fik genoptaget deres oprindelige behandlingsregime med ustekinumab efter tab af ≥ 50% af deres forbedring af PASI-scoren, genvandt 85% PASI 75 respons inden for 12 uger efter, at de havde genoptaget behandlingen.

I psoriasisstudie 1 blev der påvist signifikante forbedringer i uge 2 og uge 12 af DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) i forhold til *baseline* for hver behandlingsgruppe med ustekinumab sammenlignet med placebo. Forbedringen blev opretholdt til og med uge 28. Lignende signifikante forbedringer blev set i psoriasisstudie 2 i uge 4 og 12, som blev opretholdt til og med uge 24. I psoriasisstudie 1 var forbedringerne med hensyn til neglepsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index) også signifikante. Det samme gjaldt for de opsummerende scorer for komponenterne for mental og fysisk livskvalitet i SF-36 og *Itch VAS* (visuel analog skala for kløe) for hver behandlingsgruppe med ustekinumab sammenlignet med placebo. I psoriasisstudie 2 sås der også en signifikant forbedring i *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) og *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) i hver behandlingsgruppe med ustekinumab sammenlignet med placebo.

Psoriasisartrit (PsA) (voksne)
Det er påvist, at ustekinumab forbedrer symptomerne, fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet og reducerer progressionsraten for perifere ledskader hos voksne patienter med aktiv PsA.

Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollede studier af 927 patienter med aktiv PsA (≥ 5 hævede led og ≥ 5 ømme led) til trods for behandling med non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID) eller sygdomsmodificerende antireumatiske midler (DMARD). Patienterne i disse studier havde været diagnosticeret med PsA i mindst 6 måneder. I studiet indgik patienter med alle undertyper PsA, herunder polyartikulær artrit uden tegn på reumatoide nodi (39%), spondylitis med perifer arthritis (28%), asymmetrisk perifer

arthritis (21%), påvirkning af de distale interfalangeale led (12%) og arthritis mutilans (0,5%). Over 70% og 40% af patienterne i begge studier havde henholdsvis enthesitis og dactylitis ved *baseline*. Patienterne blev randomiseret til behandling med ustekinumab 45 mg, 90 mg eller placebo indgivet subkutant i uge 0 og 4 og derefter hver 12. uge. Ca. 50% af patienterne fortsatte med stabile doser af MTX (≤ 25 mg/uge).

I PsA-studie 1 (PSUMMIT I) og PsA-studie 2 (PSUMMIT II) var henholdsvis 80% og 86% af patienterne tidligere blevet behandlet med DMARD. I Studie 1 var tidligere behandling med midler mod tumornekrosefaktor (TNF)alfa ikke tilladt. I Studie 2 var de fleste patienter (58%, n = 180) tidligere blevet behandlet med et eller flere anti-TNF-alfa-midler, og af disse havde over 70% seponeret anti-TNF-alfa-behandlingen på grund af manglende virkning eller intolerans i løbet af studiet.

Symptomer

Behandling med ustekinumab resulterede i signifikante forbedringer i målinger af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo i uge 24. Det primære endepunkt var den procentdel af patienterne, der opnåede ACR 20 respons i uge 24 ifølge kriterierne fastsat af American College of Rheumatology (ACR). Hovedresultaterne for effekt fremgår af tabel 7 nedenfor.

Tabel 7 Antal patienter, der opnåede klinisk respons i psoriasisartritstudie 1 (PSUMMIT I) og psoriasisartritstudie 2 (PSUMMIT II) i uge 24

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

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] p = NS

[d] Antal patienter med hud påvirket af psoriasis på ≥ 3% BSA ved *baseline*

Bedringen af ACR 20, 50 og 70 respons fortsatte eller blev opretholdt til og med uge 52 (PsA-studie 1 og 2) og uge 100 (PsA-studie 1). I PsA-studie 1 opnåedes ACR 20 respons i uge 100 af 57% og 64% af patienterne på henholdsvis 45 mg og 90 mg. I PsA-studie 2 opnåedes ACR 20 respons i uge 52 af 47% og 48% af patienterne på henholdsvis 45 mg og 90 mg.

Andelen af patienter, der opnåede et modificeret PsA-responskriterium (PsARC) var også signifikant større i ustekinumab-grupperne sammenlignet med placebo i uge 24. PsARC-respons blev opretholdt til og med uge 52 og uge 100. En større andel af de patienter, som fik ustekinumab, og som havde spondylitis med perifer artritis som den primære manifestation, udviste 50 og 70% forbedring på BASDAI-score (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) sammenlignet med placebo i uge 24.

I grupperne, der fik ustekinumab, observeredes omtrent samme respons hos patienterne, uanset om de var eller ikke var i samtidig behandling med MTX, og det blev opretholdt til og med uge 52 og uge 100. Patienter, der tidligere var blevet behandlet med anti-TNF-alfa-midler, og som fik ustekinumab, opnåede bedre respons i uge 24 end patienter, der fik placebo (ACR 20 respons i uge 24 for 45 mg og 90 mg var henholdsvis 37% og 34% sammenlignet med placebo 15%; $p < 0,05$), og respons blev opretholdt til og med uge 52.

I PsA-studie 1 hos patienter med enthesitis og/eller dactylitis ved *baseline* blev der observeret signifikant forbedring af enthesitis- og dactylitis-scoren i ustekinumab-grupperne sammenlignet med placebo i uge 24. I PsA-studie 2 blev der observeret signifikant forbedring i enthesitis-scoren og numerisk forbedring (ikke statistisk signifikant) af dactylitis-scoren i ustekinumab 90 mg-gruppen sammenlignet med placebo i uge 24. Forbedringerne af enthesitis- og dactylitis-score blev opretholdt til og med uge 52 og uge 100.

Radiografisk respons
Strukturelle skader i både hænder og fødder blev udtrykt som ændring i forhold til *baseline* i den samlede van der Heijde-Sharp-score (vdH-S-score) modificeret til PsA ved tilføjelse af hændernes distale interfalangeale led. Der blev udført en på forhånd fastsat integreret analyse, der omfattede data fra 927 forsøgspersoner i både PsA-studie 1 og 2. Ustekinumab udviste et statistisk signifikant fald i progressionsraten for strukturelle skader sammenlignet med placebo, målt som ændring fra *baseline* frem til uge 24 i den samlede modificerede vdH-S-score (gennemsnitsscoren ± SD var 0,97 ± 3,85 i placebogruppen sammenlignet med 0,40 ± 2,11 og 0,39 ± 2,40 i grupperne, der fik henholdsvis ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) og 90 mg ($p < 0,001$)). Denne virkning sås især i PsA-studie 1. Virkningen anses for dokumenteret uafhængigt af samtidig anvendelse af MTX, og den blev opretholdt til og med uge 52 (integreret analyse) og uge 100 (PsA-studie 1).

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet
Patienter behandlet med ustekinumab udviste signifikant forbedring af fysisk funktion vurderet ved hjælp af HAQ-DI-spørgeskemaet (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) i uge 24. Andelen af patienter, der opnåede en klinisk relevant forbedring ≥ 0,3 af HAQ-DI-scoren i forhold til *baseline*, var også signifikant større i ustekinumab-grupperne sammenlignet med placebo. Forbedring af HAQ-DI-score fra *baseline* blev opretholdt til og med uge 52 og uge 100.

Der sås en signifikant forbedring af DLQI-scorer i ustekinumab-grupperne sammenlignet med placebo i uge 24, og den blev opretholdt til og med uge 52 og uge 100. I PsA-studie 2 sås signifikant forbedring i FACIT-F-scorerne (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) i ustekinumab-grupperne sammenlignet med placebo i uge 24. Andelen af patienter, der opnåede en klinisk signifikant forbedring af træthed, (4 point på FACIT-F), var også signifikant større i ustekinumab-grupperne sammenlignet med placebo. Forbedringerne af FACIT-scorer blev opretholdt til og med uge 52.

Crohns sygdom

Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede, multicenterstudier hos voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom

(Crohns Disease Activity Index [CDAI] score ≥ 220 og ≤ 450). Det kliniske udviklingsprogram bestod af to 8-ugers studier med intravenøs induktion (UNITI-1 og UNITI-2) efterfulgt af et 44-ugers subkutant vedligeholdelsesstudie med randomiseret tilbagetrækning (IM-UNITI), hvilket sammenlagt udgjorde 52 ugers behandling.

Induktionsstudierne omfattede 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) patienter. Det primære endepunkt i begge induktionsstudier var andelen af forsøgspersoner med klinisk respons (defineret som en reduktion i CDAI-score på ≥ 100 point) i uge 6. Effektdata blev indsamlet og analyseret til og med uge 8 i begge studier. Samtidig behandling med orale kortikosteroider, immunmodulatorer, aminosalicylater og antibiotika var tilladt, og 75% af patienterne fortsatte med at få mindst ét af disse lægemidler. I begge studier blev patienterne randomiseret til at få en enkelt intravenøs administration af enten den anbefalede individuelle dosis på ca. 6 mg/kg (se pkt. 4.2 i produktresuméet for Uzpruvo 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning), en fast dosis på 130 mg ustekinumab eller placebo i uge 0.

Patienterne i UNITI-1 havde ikke responderet på eller var intolerante over for tidligere anti-TNF-alfa-terapi. Ca. 48% af patienterne havde ikke responderet på én tidligere anti-TNF-alfa-terapi og 52% havde ikke responderet på to eller tre tidligere anti-TNF-alfa-terapier. I dette studie havde 29,1% af patienterne indledningsvist responderet utilstrækkeligt (primære ikke-respondenter), 69,4% responderede, men respons ophørte efterfølgende (sekundære ikke-respondenter), og 36,4% af patienterne var intolerante over for anti-TNF-alfa-terapi.

Patienterne i UNITI-2 havde ikke responderet på mindst én konventionel behandling, herunder kortikosteroider eller immunmodulatorer, og var enten anti-TNF-alfa-naive (68,6%) eller havde tidligere fået, men ikke responderet på, anti-TNF-alfa-terapi (31,4%).

I både UNITI-1 og UNITI-2 opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med ustekinumab, et klinisk respons og var i remission sammenlignet med dem, som fik placebo (tabel 8). Der var signifikant klinisk respons og remission så tidligt som i uge 3 hos patienter behandlet med ustekinumab, og dette respons blev fortsat bedre til og med uge 8. I disse induktionsstudier var virkningen større og mere vedvarende i den gruppe, som fik en vægtbaseret dosis, i forhold til den gruppe, som fik en dosis på 130 mg. Derfor anbefales en vægtbaseret dosis som intravenøs induktionsdosis.

Tabel 8: Induktion af klinisk respons og remission i UNITI-1 og UNITI 2

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

Klinisk remission defineres som CDAI-score < 150. Klinisk respons defineres som reduktion i CDAI score på mindst 100 point eller at være i klinisk remission

70-point-respons defineres som reduktion i CDAI-score på mindst 70 point

* Fejlslagen behandling med anti-TNF-alfa

** Fejlslagen behandling med konventionel terapi

[a] p < 0,001

[b] p < 0,01

Vedligeholdelsesstudiet (IM-UNITI) evaluerede 388 patienter, der havde opnået et klinisk respons på 100 point i uge 8 efter induktion med ustekinumab i studie UNITI-1 og UNITI-2. Patienterne blev randomiseret til at få et subkutant vedligeholdelsesregime på enten 90 mg ustekinumab hver 8. uge, 90 mg ustekinumab hver 12. uge eller placebo i 44 uger (se pkt. 4.2 for anbefalet vedligeholdelsesdosering).

En signifikant højere andel af patienterne i ustekinumab-gruppen havde vedvarende klinisk remission og respons sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 9).

Tabel 9: Vedligeholdelse af klinisk respons og remission i IM-UNITI (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg ustekinumab hver 8. uge** **N = 128†**	**90 mg ustekinumab hver 12. uge** **N = 129†**
Klinisk remission	36%	53%[a]	49%[b]
Klinisk respons	44%	59%[b]	58%[b]
Kortikosteroidfri klinisk remission	30%	47%[a]	43%[c]
Klinisk remission hos patienter:			
i remission ved initiering af vedligeholdelsesbehandling	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
som overgik fra studie CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
som er anti-TNF-alfa-behandlingsnaive	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
som overgik fra studie CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinisk remission defineres som CDAI-score < 150. Klinisk respons defineres som reduktion i CDAI score på mindst 100 point eller at være i klinisk remission

* Placebo-gruppen bestod af patienter som responderede på ustekinumab og blev randomiseret til placebo i starten af vedligeholdelsesbehandlingen.

† Patienter med et 100 point klinisk respons på ustekinumab i starten af vedligeholdelsesbehandlingen

‡ Patienter, som ikke responderede på konventionel behandling, men responderede på anti-TNF-alfa-behandling

§ Patienter, som er anti-TNF-alfa refraktære/intolerante

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] nominelt signifikant ($p < 0,05$)

I IM-UNITI havde 29 af de 129 patienter ikke vedvarende respons på ustekinumab ved behandling hver 12. uge og fik justeret dosis således, at de fik ustekinumab hver 8. uge. Tab af respons blev defineret som CDAI-score ≥ 220 point og en stigning på ≥ 100 point i forhold til CDAI-score ved *baseline*. Blandt disse patienter opnåede 41,4% klinisk remission 16 uger efter justering af dosis.

De patienter i induktionsstudierne UNITI-1 og UNITI-2 (476 patienter), som ikke havde klinisk respons på induktionsbehandling med ustekinumab i uge 8, overgik til den ikke-randomiserede del af vedligeholdelsesstudiet (IM-UNITI) og fik på det tidspunkt en subkutan injektion med ustekinumab på 90 mg. Otte uger senere havde 50,5% af patienterne opnået kliniske respons og fortsatte med at få vedligeholdelsesdosering hver 8. uge. Blandt de patienter, som fortsatte med at få vedligeholdelsesdosering, havde størstedelen fortsat respons (68,1%) og opnåede remission (50,2%) i uge 44, hvilket var sammenligneligt med de patienter, som indledningsvist responderede på induktionsbehandlingen med ustekinumab.

Af de 131 patienter, som responderede på induktionsbehandlingen med ustekinumab og blev randomiseret til placebo-gruppen i starten af vedligeholdelsesstudiet, ophørte respons efterfølgende hos 51 patienter, og disse fik derefter ustekinumab 90 mg subkutant hver 8. uge. Størstedelen af de patienter, som ophørte med at respondere og genoptog behandlingen med ustekinumab, gjorde dette inden for 24 uger efter induktionsinfusionen. Af disse 51 patienter havde 70,6% opnået klinisk respons og 39,2% opnået klinisk remission 16 uger efter den første subkutane dosis med ustekinumab.

I IM-UNITI kunne de patienter, som havde gennemført studiet til og med uge 44, fortsætte behandlingen i en forlængelse af studiet. Hos de 567 patienter, som deltog i og blev behandlet med ustekinumab i forlængelsen af studiet, blev klinisk remission og respons generelt opretholdt til og med uge 252 både for patienter, som ikke havde responderet på TNF-behandling, og patienter, som ikke havde responderet på konventionelle behandlinger.

Der blev ikke identificeret nye problemer med sikkerheden i denne forlængelse af studiet med op til 5 års behandling af patienter med Crohns sygdom.

Endoskopi
Mucosas udseende ved endoskopi blev evalueret hos 252 patienter, som havde kvalificerende endoskopisk sygdomsaktivitet ved *baseline* i delstudiet. Det primære endepunkt var ændring fra *baseline* i *Simplified Endoscopic Disease Severity Score* for Crohns Disease (SES-CD), en sammensat score for 5 segmenter i ileum-colon for tilstedeværelse/størrelse af sår, andel af mucosa dækket af sår, andel af mucosa påvirket af eventuelle andre læsioner og tilstedeværelse/type af forsnævringer/strikturer. Efter en enkelt intravenøs induktionsdosis var ændringen i SES-CD-score i uge 8 større hos ustekinumab-gruppen (n = 155, gennemsnitlig ændring = -2,8) end i placebo-gruppen (n = 97, gennemsnitlig ændring = -0,7, p = 0,012).

Fistelrespons
I en undergruppe af patienter med drænede fistler ved *baseline* (8,8%; n = 26), opnåede 12/15 (80%) af de patienter, som fik ustekinumab, fistelrespons i løbet af 44 uger (defineret som ≥ 50% reduktion i antallet af drænede fistler fra *baseline* i induktionsstudiet) i forhold til 5/11 (45,5%) i placebo-gruppen.

Helbredsrelateret livskvalitet
Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet med spørgeskemaerne IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, spørgeskema om inflammatorisk tarmsygdom) og SF-36. Sammenlignet med placebo rapporterede de patienter, som fik ustekinumab, flere statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde forbedringer ved uge 8 i total-score for IBDQ og i SF-36 *Mental Component Summary Score* i både UNITI-1 og UNITI-2 samt i SF-36 *Physical Component Summary Score* i UNITI-2. Til og med uge 44 var disse forbedringer generelt mere vedvarende hos patienter behandlet med ustekinumab i IM-UNITI-studiet sammenlignet med placebo. Forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet blev generelt opretholdt under forlængelsen til og med uge 252.

Colitis ulcerosa

Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede multicenterstudier hos voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12, endoskopisk subscore ≥ 2). Det kliniske udviklingsprogram bestod af ét studie med intravenøs induktion (kaldet UNIFI-I) med behandling i op til 16 uger efterfulgt af et 44-ugers randomiseret tilbagetrækningsstudie med subkutan vedligeholdelse (kaldet UNIFI-M), hvilket sammenlagt udgjorde mindst 52 ugers behandling.

Effektresultaterne, der blev præsenteret for UNIFI-I og UNIFI-M, var baseret på central gennemgang af endoskopier.

UNIFI-I omfattede 961 patienter. Det primære endepunkt i induktionsstudiet var andelen af forsøgspersoner med klinisk remission i uge 8. Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt intravenøs dosis af enten af den anbefalede individuelle dosis på ca. 6 mg/kg (se tabel 1, pkt. 4.2), en fast dosis på 130 mg ustekinumab eller placebo i uge 0.

Samtidig behandling med orale kortikosteroider, immunmodulatorer og aminosalicylater var tilladt, 90 % af patienterne fortsatte med at få mindst ét af disse lægemidler. De deltagende patienter skulle have haft manglende respons på konventionel behandling (kortikosteroider eller immunmodulatorer) eller mindst ét biologisk middel (en TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab). 49 % af patienterne havde ingen respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel (94 % af dem var naive over for et biologisk middel). 51 % af patienterne havde ikke responderet på

eller var intolerante over for et biologisk middel. Cirka 50 % af patienterne havde ikke responderet på mindst 1 tidligere anti-TNF-alfa-behandling (af hvilke 48 % var primære ikke-respondenter), og 17 % havde ikke responderet på mindst 1 anti-TNF-alfa-behandling og vedolizumab.

I UNIFI-I opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med ustekinumab, klinisk remission i uge 8 sammenlignet med dem, som fik placebo (tabel 10). Så tidligt som i uge 2, det tidligste planlagte studiebesøg, og ved hvert af de efterfølgende besøg var andelen af patienter, som ikke havde rektalblødning, eller som havde normal afføringshyppighed, større hos dem, der havde fået ustekinumab, end hos dem, der fik placebo. Der blev observeret signifikante forskelle i partiel Mayo-score og symptomatisk remission mellem ustekinumab og placebo så tidligt som i uge 2.

Virkningen var bedre i den gruppe, som fik en vægtbaseret dosis (6 mg/kg), i forhold til den gruppe, som fik en dosis på 130 mg for udvalgte endepunkter. Derfor anbefales en vægtbaseret dosis som intravenøs induktionsdosis.

Tabel 10: Oversigt over de væsenligste effektresultater i UNIFI-I (uge 8)

	Placebo N = 319	**Anbefalet dosis af ustekinumab£ N = 322**
Klinisk remission*	5 %	16 %[a]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	9 % (15/158)	19 % (29/156)[c]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling¥	1 % (2/161)	13 % (21/166)[b]
hos patienter, som ikke responderede hverken på en TNF eller vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58)[c]
Klinisk respons§	31 %	62 %[a]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	35 % (56/158)	67 % (104/156)[b]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling ¥	27 % (44/161)	57 % (95/166)[b]
hos patienter, som ikke responderede hverken på en TNF eller vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58)[c]
Slimhindeheling†	14 %	27 %[a]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	21 % (33/158)	33 % (52/156)[c]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling	7 % (11/161)	21 % (35/166)[b]
Symptomatisk remission‡	23 %	45 %[b]
Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling⸸	8 %	21 %[b]

£ Infusionsdosis af ustekinumab ved anvendelse af det vægtbaserede doseringsregime, der er specificeret i *tabel 1*.

* Klinisk remission defineres som Mayo-score ≤ 2 point, uden nogen individuel subscore > 1.

§ Klinisk respons defineres som reduktion i Mayo-score fra *baseline* på ≥ 30 % og ≥ 3 point, enten med en reduktion fra *baseline* i subscore for rektal blødning ≥ 1 eller en subscore for rektal blødning på 0 eller 1.

¥ En TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab.

† Slimhindeheling defineres som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 eller 1.

‡ Symptomatisk remission defineres som en Mayo-subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og en subscore for rektal blødning på 0.

⸸ Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling defineres som en subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1, en subscore for rektal blødning på 0 og en subscore for endoskopi på 0 eller 1.

a $p < 0,001$

b Nominelt signifikant ($p < 0,001$)

c Nominelt signifikant ($p < 0,05$)

UNIFI-M evaluerede 523 patienter, der havde opnået klinisk respons med en enkelt i.v. dosis af ustekinumab i UNIFI-I. Patienterne blev randomiseret til at få et subkutant vedligeholdelsesregime på enten 90 mg ustekinumab hver 8. uge, 90 mg ustekinumab hver 12. uge eller placebo i 44 uger (se pkt. 4.2 i produktresuméet for Uzpruvo injektionsvæske, opløsning (hætteglas) og produktresuméet for injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte for anbefalet vedligeholdelsesdosering).

En signifikant højere andel af patienterne i begge ustekinumab-grupper havde klinisk remission sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 11).

Tabel 11: Oversigt over de væsentligste effektresultater i UNIFI-M (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)

	Placebo* **N** = 175	**90 mg ustekinumab hver 8. uge** **N** = 176	**90 mg ustekinumab hver 12. uge** **N** = 172
Klinisk remission**	24 %	44 % [a]	38 % [b]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	31 % (27/87)	48 % (41/85)[d]	49 % (50/102)[d]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling[¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) [c]	23 % (16/70) [d]
hos patienter, som ikke responderede hverken på en TNF eller vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21)[e]	23 % (5/22)[e]
Opretholdelse af klinisk respons til uge 44[§]	45 %	71 % [a]	68 % [a]
hos patienter uden respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel	51 % (44/87)	78 % (66/85) [c]	77 % (78/102) [c]
hos patienter, som ikke responderede på biologisk behandling[¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) [a]	56 % (39/70) [b]
hos patienter, som ikke responderede hverken på en TNF eller vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21)[e]	50 % (11/22)[e]
Slimhindeheling[†]	29 %	51 % [a]	44 % [b]
Opretholdelse af klinisk remission til uge 44[£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) [c]
Kortikosteroidfri klinisk remission[€]	23 %	42 % [a]	38 % [b]
Vedvarende remission[ǁ]	35 %	57 % [c]	48 % [d]
Symptomatisk remission[‡]	45 %	68 % [c]	62 % [d]
Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling[ɬ]	28 %	48 % [c]	41 % [d]

* Efter respons på i.v. ustekinumab.

** Klinisk remission defineres som Mayo-score ≤ 2 point, uden nogen individuel subscore > 1.

§ Klinisk respons defineres som reduktion i Mayo-score fra *baseline* på ≥ 30 % og ≥ 3 point, enten med en reduktion fra *baseline* i subscore for rektal blødning ≥ 1 eller en subscore for rektal blødning på 0 eller 1.

¥ En TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab.

† Slimhindeheling defineres som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 eller 1.

£ Opretholdelse af klinisk remission til uge 44 defineres som patienter med klinisk remission til uge 44 blandt patienter med klinisk remission ved *baseline* for vedligeholdelse.

€ Kortikosteroidfri klinisk remission defineres som patienter med klinisk remission, og som ikke fik kortikosteroider i uge 44.

‖ Vedvarende remission defineres som partiel Mayo-remission på ≥ 80 % ved alle besøg før uge 44 og med partiel Mayo-remission ved sidste besøg (uge 44).

‡ Symptomatisk remission defineres som en Mayo-subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og en subscore for rektal blødning på 0.

ǂ Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling defineres som en subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1, en subscore for rektal blødning på 0 og en subscore for endoskopi på 0 eller 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Nominelt signifikant ($p < 0,001$)

[d] Nominelt signifikant ($p < 0,05$)

[e] Ikke statistisk signifikant

Ustekinumabs gunstige effekt på klinisk respons, slimhindeheling og klinisk remission blev observeret under induktions- og vedligeholdelsesbehandling både hos patienter uden respons på konventionel behandling, men hvor patienterne kan have responderet på en biologisk behandling, og hos dem, der ikke havde responderet på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling, herunder hos patienter med et primært manglende respons på TNF-alfa-antagonist-behandling. Der observeredes også en gunstig effekt under induktionsbehandling hos patienter, som ikke responderede på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling og vedolizumab. Dog var antallet af patienter i denne undergruppe for lille til at drage endelige konklusioner vedrørende den gunstige effekt i denne gruppe under vedligeholdelse.

Patienter med respons i uge 16 på induktionsbehandling med ustekinumab
Patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og som ikke havde responderet i uge 8 i UNIFI-I, fik en dosis på 90 mg s.c. ustekinumab i uge 8 (36 % af patienterne). Af disse opnåede 9 % af de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til den anbefalede induktionsdosis, klinisk remission, og 58 % opnåede klinisk respons i uge 16.

Patienter, som ikke havde klinisk respons på induktionsbehandling med ustekinumab i uge 8 i UNIFI-I-studiet, men som havde respons i uge 16 (157 patienter), indgik i den ikke-randomiserede del af UNIFI-M og fortsatte med at få vedligeholdelsesdosering hver 8. uge. Blandt disse patienter opretholdt et flertal (62 %) responset, og 30 % opnåede remission i uge 44.

Forlængelse af studiet
I UNIFI kunne patienter, der deltog i studiet indtil uge 44, fortsætte behandlingen i en forlængelse af studiet. Blandt de 400 patienter, som deltog i og blev behandlet med ustekinumab hver 12. eller 8. uge i studiets forlængelse, vedblev symptomatisk remission generelt til uge 200 hos patienter, som ikke havde responderet på konventionel behandling (men ikke en biologisk behandling), og patienter, som ikke havde responderet på biologisk behandling, herunder patienter, som ikke havde responderet på hverken anti-TNF eller vedolizumab. Blandt de patienter, der fik 4 års behandling med ustekinumab og blev vurderet ved brug af den fulde Mayo-score ved vedligeholdelsesuge 200, var slimhindeheling og klinisk remission opretholdt hos henholdsvis 74,2 % (69/93) og 68,3 % (41/60).

Sikkerhedsanalysen omfattede 457 patienter (1.289,9 personår), som blev fulgt i op til 220 uger, og viste en sikkerhedsprofil mellem uge 44 og 220, som var sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, der blev set frem til uge 44.

Der blev ikke identificeret nogen nye problemer med sikkerheden i denne forlængelse af studiet med op til 4 års behandling hos patienter med colitis ulcerosa.

Endoskopisk normalisering
Endoskopisk normalisering var defineret som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 og blev observeret så tidligt som uge 8 i UNIFI-I. I uge 44 i UNIFI-M blev den opnået hos 24 % og 29 % af de patienter, der blev behandlet med ustekinumab henholdsvis hver 12. eller hver 8. uge, sammenlignet med 18 % af patienterne i placebogruppen.

Histologisk og histo-endoskopisk slimhindeheling
Histologisk heling (defineret som neutrofil infiltration i < 5 % af krypterne, fravær af kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv) blev vurderet i uge 8 i UNIFI-I og uge 44 i UNIFI-M. I uge 8 opnåede en signifikant større andel af patienterne i gruppen, der fik den anbefalede dosis, histologisk heling (36 %) efter en enkelt intravenøs induktionsdosis, sammenlignet med patienterne i placebogruppen (22 %). I uge 44 observeredes opretholdelse af denne virkning med signifikant flere patienter med histologisk heling i de grupper, der blev behandlet med ustekinumab hver 12. uge (54 %) og hver 8. uge (59 %) sammenlignet med placebo (33 %).

Et kombineret endepunkt med histo-endoskopisk slimhindeheling defineret som forsøgspersoner, der både har slimhindeheling og histologisk heling, blev evalueret i uge 8 i UNIFI-I og uge 44 i UNIFI-M. Patienter i ustekinumab-gruppen, der fik ustekinumab ved den anbefalede dosis, udviste signifikante forbedringer for så vidt angår endepunktet histo-endoskopisk slimhindeheling i uge 8 (18 %) sammenlignet med placebogruppen (9 %). I uge 44 observeredes opretholdelse af denne virkning med signifikant flere patienter med histo-endoskopisk slimhindeheling i de grupper, der blev behandlet med ustekinumab hver 12. uge (39 %) og hver 8. uge (46 %) sammenlignet med placebo (24 %).

Helbredsrelateret livskvalitet
Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet med spørgeskemaerne IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire,* SF-36 og EuroQoL-5-D (EQ-5D).

Sammenlignet med placebo rapporterede de patienter, som fik ustekinumab, flere statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde forbedringer ved uge 8 i total-score for IBDQ, EQ-5D og EQ-5D VAS og i SF-36 *Mental Component Summary Score* og SF-36 36 *Physical Component Summary Score*. Disse forbedringer blev opretholdt hos de patienter, der blev behandlet med ustekinumab i UNIFI-M til uge 44. Forbedringen i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved IBDQ og SF-36 vedblev generelt under forlængelsen til uge 200.

De patienter, der fik ustekinumab, oplevede signifikant flere forbedringer i arbejdsproduktivitet målt som en øget reduktion af den generelle, nedsatte arbejdsevne og i aktivitetsnedsættelse målt ved hjælp af spørgeskemaet WPAI-GH end de patienter, der fik placebo.

Hospitalsindlæggelser og colitis ulcerosa (UC)-relaterede kirurgiske indgreb
Op til uge 8 i UNIFI-I var andelen af forsøgspersoner, der blev indlagt på grund af UC-relateret sygdom, signifikant lavere i den gruppe, der fik ustekinumab ved den anbefalede dosis (1,6 %, 5/322) sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen (4,4 %, 14/319), og der var ingen forsøgspersoner, i gruppen der fik ustekinumab ved den anbefalede induktionsdosis, der måtte gennemgå kirurgiske indgreb relateret til UC-sygdom sammenlignet med 0,6 % (2/319) af forsøgspersonerne i placebogruppen.

Op til uge 44 i UNIFI-M observeredes der et signifikant lavere antal UC-relaterede hospitalsindlæggelser hos forsøgspersoner i den kombinerede ustekinumab-gruppe (2,0 %, 7/348) sammenlignet med placebogruppen (5,7 %, 10/175). Et numerisk lavere antal forsøgspersoner i ustekinumab-gruppen (0,6 %, 2/348) gennemgik kirurgiske indgreb relateret til UC-sygdom sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen (1,7 %, 3/175) op til uge 44.

Immunogenicitet

Der kan udvikles antistoffer mod ustekinumab under behandling med ustekinumab, og de fleste er neutraliserende. Dannelsen af antistoffer mod ustekinumab er forbundet med både øget clearance af

usteukimab og reduktion af virkning af ustekinumab, undtagen hos patienter med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa, hvor der ikke blev observeret reduceret virkning. Der er ingen åbenbar forbindelse mellem tilstedeværelse af antistoffer mod ustekinumab og forekomsten af reaktioner på injektionsstedet.

Pædiatriske plaque-psoriasis
Ustekinumab er vist at forbedre symptomerne samt den helbredsrelaterede livskvalitet hos pædiatriske patienter på 6 år og derover med plaque-psoriasis.

Unge patienter (12-17 år)
Ustekinumabs virkning blev undersøgt hos 110 pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år med moderat til svær plaque-psoriasis i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (CADMUS). Patienterne blev randomiseret til enten placebo (n = 37), den anbefalede dosis af ustekinumab (se pkt. 4.2; n = 36) eller halvdelen af den anbefalede dosis af ustekinumab (n = 37) som subkutan injektion i uge 0 og 4 efterfulgt af dosering hver 12. uge. I uge 12 krydsede placebobehandlede patienter over til at få ustekinumab.

Patienter med PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 og BSA-påvirkning på mindst 10 %, som var kandidater til systemisk behandling eller lysbehandling, kunne deltage i studiet. Ca. 60 % af patienterne havde tidligere fået konventionel systemisk behandling eller lysbehandling. Cirka 11 % af patienterne havde tidligere fået biologiske lægemidler.

Det primære effektmål var den andel af patienterne, som opnåede en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) i uge 12. Sekundære effektmål omfattede PASI 75, PASI 90, ændring fra *baseline* i CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) samt ændring fra *baseline* af PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) i uge 12. I uge 12 viste de patienter, der blev behandlet med ustekinumab, markant større forbedring i deres psoriasis og helbredsrelaterede livskvalitet i forhold til placebo (tabel 12).

Der blev gennemført opfølgning mht. virkning hos alle patienter i op til 52 uger efter den første administration af studielægemidlet. Andelen af patienter med en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) og andelen med PASI 75 viste, at der var forskel på ustekinumabgruppen og placebogruppen ved det første besøg efter *baseline* i uge 4, og at forskellen var størst i uge 12. Forbedringer i PGA, PASI, CDLQI og PedsQL blev bibeholdt indtil uge 52 (tabel 12).

Tabel 12: Oversigt over primære og sekundære effektmål i uge 12 og i uge 52

Pædiatrisk psoriasis-studie (CADMUS) (12-17 år)			
	Uge 12		**Uge 52**
	Placebo	Anbefalet dosis af ustekinumab	Anbefalet dosis af ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomiserede patienter	37	36	35
PGA			
PGA *clear* (0) eller minimal (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %)[a]	20 (57,1 %)
PGA *clear* (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %)[a]	13 (37,1 %)
PASI			
PASI 75 respondere	4 (10,8 %)	29 (80,6 %)[a]	28 (80,0 %)
PASI 90 respondere	2 (5,4 %)	22 (61,1 %)[a]	23 (65,7 %)
PASI 100 respondere	1 (2,7 %)	14 (38,9 %)[a]	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI 0 eller 1[b]	6 (16,2 %)	18 (50,0 %)[c]	20 (57,1 %)
PedsQL			
Ændring fra *baseline* Median (SD)[d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$

[b] CDLQI: CDLQI er et dermatologisk redskab til vurdering af et hudproblems indvirkning på den helbredsrelaterede livskvalitet i den pædiatriske population. CDLQI 0 eller 1 indikerer, at der ikke er nogen indvirkning på barnets livskvalitet.

[c] $p = 0,002$

[d] PedsQL: PedsQL *Total Scale Score* er et generelt mål for helbredsrelateret livskvalitet, som er udviklet til brug hos børn og unge. I placebogruppen i uge 12, N = 36

[e] $p = 0,028$

I den placebokontrollerede periode frem til uge 12 var virkningen hos den gruppe, der fik den anbefalede dosis, og den gruppe, der fik halvdelen af den anbefalede dosis, generelt sammenlignelig hvad angår det primære effektmål (hhv. 69,4 % og 67,6 %). Der var dog tegn på en dosisrelateret respons for andre effektkriterier (f.eks. PGA på *clear* (0), PASI 90). Efter uge 12 var virkningen generelt større og bedre bibeholdt hos den gruppe, der fik den anbefalede dosis, sammenlignet med den gruppe, der fik halvdelen af den anbefalede dosis, hos hvem et moderat tab af virkning sås hyppigere henimod slutningen af hvert 12-ugers doseringsinterval. Sikkerhedsprofilerne for den anbefalede dosis og halvdelen af den anbefalede dosis var sammenlignelige.

Børn (6-11 år)
Ustekinumabs virkning blev undersøgt hos 44 pædiatriske patienter i alderen 6 til 11 år med moderat til svær plaque-psoriasis i et åbent, enkeltarmet, fase 3-multicenterstudie (CADMUS Jr.). Patienterne blev behandlet med den anbefalede dosis af ustekinumab (se pkt. 4.2; n = 44) som subkutan injektion i uge 0 og 4 efterfulgt af dosering hver 12. uge.

Patienter med PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 og BSA-påvirkning på mindst 10 %, som var kandidater til systemisk behandling eller lysbehandling, kunne deltage i studiet. Ca. 43 % af patienterne havde tidligere fået konventionel systemisk behandling eller lysbehandling. Cirka 5 % af patienterne havde tidligere fået biologiske lægemidler.

Det primære effektmål var den andel af patienterne, som opnåede en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) i uge 12. Sekundære effektmål omfattede PASI 75, PASI 90 og ændring fra *baseline* i CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) i uge 12. I uge 12 viste de patienter, der blev behandlet med ustekinumab, klinisk relevant forbedring i deres psoriasis og helbredsrelaterede livskvalitet (tabel 13).

Der blev gennemført opfølgning mht. virkning hos alle patienter i op til 52 uger efter den første administration af studielægemidlet. Andelen af patienter med en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) i uge 12 var 77,3 %. Virkningen (defineret som PGA 0 eller 1) blev observeret så tidligt som ved det første besøg efter *baseline* i uge 4, og andelen af forsøgspersoner, der opnåede en PGA-score på 0 eller 1, steg til og med uge 16, hvorefter den forblev relativt stabil til og med uge 52. Forbedringer i PGA, PASI og CDLQI blev bibeholdt til uge 52 (tabel 13).

Tabel 13 Oversigt over primære og sekundære effektmål i uge 12 og uge 52

Pædiatrisk psoriasis-studie (CADMUS Jr.) (6-11 år)		
	Uge 12	**Uge 52**
	Anbefalet dosis af ustekinumab	Anbefalet dosis af ustekinumab
	N (%)	N (%)
Randomiserede patienter	44	41
PGA		
PGA *clear* (0) eller minimal (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA *clear* (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75 respondere	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90 respondere	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100 respondere	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)

CDLQI[a]		
Patienter med CDLQI > 1 ved *baseline*	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI på 0 eller 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

[a] CDLQI: CDLQI er et dermatologisk redskab til vurdering af et hudproblems indvirkning på den helbredsrelaterede livskvalitet i den pædiatriske population. CDLQI 0 eller 1 indikerer, at der ikke er nogen indvirkning på barnets livskvalitet.

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter
Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos 101 pædiatriske patienter, på 2 år og derover og som vejede mindst 10 kg i et fase 3-multicenterstudie (UNITI-Jr) med pædiatriske patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (defineret som en score på Paediatric Crohn's Disease Activity Index [PCDAI] > 30) til og med 48 ugers behandling (8 uger med induktionsbehandling og 40 uger med vedligeholdelsesbehandling). I studiet deltog 2 patienter mellem 2 og 5 år og 18 patienter mellem 6 og 11 år; 29 patienter vejede mindre end 40 kg, inklusive 11 patienter, der vejede mindre end 30 kg. De patienter, der blev inkluderet i studiet, havde enten ikke haft tilstrækkeligt respons på eller havde ikke tolereret tidligere biologisk behandling eller konventionel behandling for Crohns sygdom. Studiet omfattede en ublindet induktionsbehandling med en enkelt intravenøs dosis af ustekinumab på ca. 6 mg/kg (patienter, der vejede mindst 40 kg) eller 250 mg/ m^2 (patienter, der vejede mindre end 40 kg, baseret på BSA) (se pkt. 4.2), efterfulgt af et randomiseret dobbeltblindet subkutant vedligeholdelsesregime med 90 mg ustekinumab (patienter, der vejede mindst 40 kg) eller 60 mg/ m^2 (patienter, der vejede mindre end 40 kg, baseret på BSA) (se pkt. 4.2 i produktresumeet for Uzpruvo injektionsvæske, opløsning (hætteglas) og injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte) administreret enten hver 8. uge eller hver 12. uge.

Effektresultater
Det primære endepunkt i studiet var klinisk remission ved induktionsuge 8 (defineret som en PCDAI-score ≤ 10). Andelen af patienter, som opnåede klinisk remission, var 46.5 % (47/101) og er sammenlignelig med den, der er set i fase 3-studier af ustekinumab hos voksne.

Der blev set klinisk respons så tidligt som uge 3. Andelen af patienter med klinisk respons i uge 8 (defineret som en reduktion i PCDAI-scoren på > 12,5 point i forhold til *baseline*, med en samlet PCDAI-score på ikke over 30) var 84.2 % (85/101).

Af de 101 patienter, der modtog intravenøs induktionsbehandling, overgik 97 (96,0 %) til vedligeholdelsesperioden. Heraf responderede 85 på induktionen.

Tabel 14 viser analyserne for de sekundære endepunkter til og med vedligeholdelsesuge 44.

Tabel 14: Oversigt over sekundære endepunkter til og med vedligeholdelsesuge 44

	90 mg eller 60 mg/m^2 ustekinumab hver 8. uge N = 41	**90 mg eller 60 mg/m^2 ustekinumab hver 12. uge N = 44**	**Samlet antal patienter N = 85**
Klinisk remission[*]	48.8% (20/41)	59.1% (26/44)	54.1% (46/85)
Kortikosteroidfri klinisk remission[§]	46.3% (19/41)	59.1% (26/44)	52.9% (45/85)
Klinisk remission hos patienter, som havde klinisk remission ved induktionsuge 8[*]	73.9% (17/23)	62.5% (15/24)	68.1% (32/47)
Klinisk respons[†]	56.1% (23/41)	63.6% (28/44)	60.0% (51/85)
Endoskopisk respons[£]	25.0% (10/40)	30.2% (13/43)	27.7% (23/83)

* Klinisk remission defineres som en PCDAI-score på ≤ 10 point.

§ Kortikosteroidfri remission defineres som en PCDAI-score på ≤ 10 point og ingen administration af kortikosteroider i mindst 90 dage forud for vedligeholdelsesuge 44.

† Klinisk respons defineres som en reduktion i PCDAI-scoren på ≥ 12,5 point i forhold til *baseline*, med en samlet PCDAI-score på ikke over 30.

£ Endoskopisk respons defineres som en reduktion i SES-CD-scoren på ≥ 50% eller i SES-CD-scoren på ≤ 2 hos patienter med en SES-CD-score på ≥ 3 ved *baseline*.

Justering af doseringshyppighed
Hos patienter, som indgik i vedligeholdelsesregimet og oplevede tab af respons baseret på PCDAI-scoren, kunne doseringen justeres. Patienterne blev enten skiftet fra behandling hver 12. uge til hver 8. uge eller fastholdt på behandling hver 8. uge (simuleret justering). 2 patienter blev dosisjusteret til det kortere doseringsinterval. Hos disse patienter blev der opnået klinisk remission hos 100 % (2/2) af patienterne 8 uger efter dosisjustering.

Patienter fra begge behandlingsregimer (behandling hver 12. uge eller 8. uge), som ikke responderede ved vedligeholdelsesuge 8, eller som oplevede tab af respons og havde lave niveauer af ustekinumab (steady-state ustekinumab-dalkoncentration over 8 uger <1,4 µg/ml), opfyldte inklusionskriterierne til et valgfrit eksponeringsoptimerings-delstudie. Dette åbne delstudie havde en minimumsvarighed på 16 uger med et subkutant vedligeholdelsesregime på 90 mg ustekinumab eller 60 mg/m^2 (baseret på BSA) administreret hver 4. uge. I alt 26 patienter deltog i delstudiet. Blandt deltagende patienter skiftede 11 (42,3 %) fra 12-ugers til 4-ugers dosering, og 15 (57,7 %) skiftede fra 8-ugers til 4-ugers dosering.Ved uge 16, efter at dosisfrekvensen var ændret, var 95,0 % (19/20) af de evaluerbare patienter i klinisk respons og 50,0 % (10/20) var i klinisk remission.

Sikkerhedsprofilen for induktionsdosisregimet og begge vedligeholdelsesdosisregimer i den pædiatriske population på 2 år eller ældreer sammenlignelig med den fastlagte sikkerhedsprofil i den voksne population med Crohns sygdom (se pkt. 4.8).

Inflammatoriske biomarkører i serum og fæces
Den gennemsnitlige (SD) ændring i koncentrationer af C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin ved vedligeholdelsesuge 44 i forhold til *baseline* var henholdsvis -6,65 mg/l (18,609) og -716,9 mg/kg (2597,66).

Helbredsrelateret livskvalitet
De samlede IMPACT-III-scorer og alle underdomæner (tarmsymptomser, systemiske symptomer relateret til træthed samt trivsel) påviste klinisk betydningsfulde forbedringer efter 52 uger.

Pædiatrisk population
Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ustekinumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med juvenil idiopatisk artritis og colitis ulcerosa (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Mediantiden til opnåelse af maksimal serumkoncentration (t_{max}) var 8,5 dage efter en enkelt subkutan administration af 90 mg hos raske forsøgspersoner. De mediane t_{max} -værdier for ustekinumab efter en enkelt subkutan administration af enten 45 mg eller 90 mg hos patienter med psoriasis var sammenlignelige med dem, der blev observeret hos raske forsøgspersoner.

Den absolutte biotilgængelighed af ustekinumab efter en enkelt subkutan administration blev estimeret til 57,2% hos patienter med psoriasis.

Fordeling

Den mediane fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase (Vz) efter en enkelt intravenøs administration til patienter med psoriasis lå fra 57 til 83 ml/kg.

Biotransformation

Den eksakte metaboliske omsætning af ustekinumab kendes ikke.

Elimination

Median systemisk clearance (CL) efter en enkelt intravenøs administration til patienter med psoriasis lå fra 1,99 til 2,34 ml/dag/kg. Den mediane halveringstid ($t_{1/2}$) for ustekinumab var ca. 3 uger hos patienter med psoriasis og/eller psoriasisartrit, med et interval mellem 15 og 32 dage for alle studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. I en farmakokinetisk populationsanalyse var den tilsyneladende clearance (CL/F) og det tilsyneladende fordelingsvolumen (V/F) henholdsvis 0,465 l/dag og 15,7 l hos patienter med psoriasis. CL/F af ustekinumab blev ikke påvirket af køn. Populationsfarmakokinetisk analyser viste, at der var en tendens mod højere ustekinumab-clearance hos patienter, der var testet positive for antistoffer mod ustekinumab.

Linearitet

Den systemiske eksponering af ustekinumab hos patienter med psoriasis (C_{max} og AUC) steg på tilnærmelsesvis dosisproportional måde efter en enkelt intravenøs administration ved doser fra 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg eller efter en enkelt subkutan administration ved doser fra ca. 24 mg til 240 mg.

Enkeltdosis *versus* flere doser

Tidsforløbet af serumkoncentration for ustekinumab var generelt forudsigeligt efter subkutan administration af en enkelt dosis eller flere doser. *Steady state* serumkoncentrationer af ustekinumab hos patienter med psoriasis blev opnået i uge 28 efter initiale subkutane doser i uge 0 og 4 efterfulgt af doser hver 12. uge. De laveste mediane koncentrationer ved *steady state* var fra 0,21 µg/ml til 0,26 µg/ml (45 mg) og fra 0,47 µg/ml til 0,49 µg/ml (90 mg). Der var tilsyneladende ingen akkumulation i serumkoncentrationen af ustekinumab over tid, når det blev indgivet subkutant hver 12. uge.

Patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa fik en subkutan vedligeholdelsesdosis på 90 mg ustekinumab hver 8. eller 12. uge efter først at have fået en intravenøs dosis på ~6 mg/kg i uge 8. *Steady state*-koncentration af ustekinumab blev nået lige inden den anden vedligeholdelsesdosis. Hos patienter med Crohns sygdom varierede de mediane dalkoncentrationer ved *steady state* fra henholdsvis 1,97 µg/ml til 2,24 µg/ml og 0,61 µg/ml til 0,76 µg/ml for 90 mg ustekinumab hver 8. uge eller hver 12. uge. Hos patienter med colitis ulcerosa varierede de mediane dalkoncentrationer ved *steady state* fra henholdsvis 2,69 µg/ml til 3,09 µg/ml og 0,92 µg/ml til 1,19 µg/ml for 90 mg ustekinumab hver 8. uge eller hver 12. uge. Ved *steady state* var dalkoncentrationen ved ustekinumab 90 mg hver 8. uge hyppigere forbundet med klinisk remission sammenlignet med dalkoncentrationen ved 90 mg hver 12. uge.

Indvirkning af vægt på farmakokinetik

I en farmakokinetisk populationsanalyse, der anvendte data fra patienter med psoriasis, fandtes vægt at være den mest signifikante kovariant, der påvirkede clearance af ustekinumab. Median CL/F hos patienter med en vægt på > 100 kg var ca. 55% højere sammenlignet med patienter med en vægt på ≤ 100 kg. Median V/F hos patienter med en vægt på > 100 kg var ca. 37% højere sammenlignet med patienter med en vægt på ≤ 100 kg. De mediane laveste serumkoncentrationer af ustekinumab hos patienter med højere vægt (> 100 kg) i 90 mg-gruppen var sammenlignelig med koncentrationerne hos patienter med lavere vægt (≤ 100 kg) i 45 mg-gruppen. Tilsvarende resultater blev opnået i en

konfirmatorisk populationsfarmakokinetiske analyse, hvor der anvendtes data fra patienter med psoriasisartrit.

Justering af doseringshyppigheden

Blandt patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa havde de randomiserede forsøgspersoner, som ikke længere responderede på behandlingen, baseret på observerede data og farmakokinetiske populationsanalyser, lavere serumkoncentrationer af ustekinumab over tid sammenlignet med forsøgspersoner, som ikke manglede respons. Ved Crohns sygdom medførte en dosisjustering fra 90 mg hver 12. uge til 90 mg hver 8. uge en forøgelse af dalkoncentrationer i serum af ustekinumab og en ledsagende forøgelse af effekten. Ved colitis ulcerosa påviste simuleringer baseret på en farmakokinetisk populationsanalysemodel, at justering af dosis fra 90 mg hver 12. uge til hver 8. uge måtte forventes at resultere i en stigning på 3 gange i *steady-state* dalkoncentrationer af ustekinumab. Baseret på data fra kliniske forsøg hos patients med colitis ulcerosa blev der yderligere konstateret et positivt eksponerings-respons-forhold mellem dalkoncentrationer, klinisk remission og slimhindeheling.

Særlige populationer

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der er ikke udført specifikke studier af ældre patienter.

Ustekinumabs farmakokinetik var generelt sammenlignelig hos asiatiske og ikke-asiatiske patienter med psoriasis og colitis ulcerosa.

Hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa varierede ustekinumabs clearance afhængig af legemsvægt, serumalbumin, køn, og status for antistof mod ustekinumab, hvor legemsvægt var den væsentligste kovariant, der påvirkede fordelingsvolumen. Hertil kommer, at clearance blev påvirket af C-reaktivt protein, status for fejlslagen behandling med TNF-antagonist og race (asiatisk og ikke-asiatisk) ved Crohns sygdom. Indvirkningen af disse kovarianter lå inden for ± 20% af den typiske værdi eller referenceværdi for de respektive farmakokinetiske parametre, hvorfor dosisjustering ikke er påkrævet for disse kovarianter. Samtidig brug af immunmodulatorer havde ikke nogen signifikant indvirkning på ustekinumabs fordeling.

I den farmakokinetiske populationsanalyse var der ingen indikationer på, at tobak eller alkohol har effekt på farmakokinetikken af ustekinumab.

Regulering af CYP450-enzymer
Virkningerne af IL-12 eller IL-23 på reguleringen af CYP450-enzymer blev evalueret i et *in vitro*-studie ved anvendelse af humane hepatocytter. Studiet viste, at IL-12 og/eller IL-23 i koncentrationer på 10 ng/ml ikke ændrede CYP450-aktiviteten (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4) hos mennesker (se pkt. 4.5).

Der er blevet udført et åbent fase 1-interaktionsstudie, studie CNTO1275CRD1003, til evaluering af ustekinumabs indvirkning på cytokrom P450-enzymaktiviteten efter induktions- og vedligeholdelsesdosering hos patienter med aktiv Crohns sygdom (n = 18). Der blev ikke set nogen klinisk signifikante ændringer ved eksponering for koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), dextromethorphan (CYP2D6-substrat) eller midazolam (CYP3A-substrat) ved samtidig brug af ustekinumab i de godkendte anbefalede doser hos patienter med Crohns sygdom (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Serumkoncentrationen af ustekinumab hos pædiatriske psoriasispatienter i alderen 6 til 17 år, som blev behandlet med den anbefalede vægtbaserede dosis, var generelt sammenlignelig med serumkoncentrationen hos den voksne psoriasispopulation, som blev behandlet med voksendosis.

Serumkoncentrationen af ustekinumab hos pædiatriske patienter i alderen 12-17 år (CADMUS), som blev behandlet med halvdelen af den anbefalede vægtbaserede dosis, var generelt lavere end hos voksne.

Serumkoncentrationer ved *steady state* hos pædiatriske patienter, på 2 år eller ældre, der vejede mindst 10 kg, med Crohns sygdom var sammenlignelige med dem, der ses hos den voksne population med Crohns sygdom.

Patienter som oplevede tab af respons og havde lave niveauer af ustekinumab blev dosisjusteret til vedligeholdelsesbehandling hver 4. uge. Serumkoncentrationer af ustekinumab øgedes efter eskalering af dosis og var inden for koncentrationsområdet ved den godkendte anbefalede dosis hos voksne behandlet hver 8. uge

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko (f.eks. organtoksicitet) for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet, herunder sikkerhedsfarmakologi. I udviklings- og reproduktionstoksicitetsstudier hos cynomolgusaber var der ingen uønskede virkninger på indikatorer for hanners fertilitet, og der sås ingen fødselsdefekter eller udviklingstoksicitet. Der sås ingen uønskede virkninger på indikatorer for hunners fertilitet ved brug af et antistof analogt til IL-12/23 hos mus.

Dosisniveauerne i dyrestudier var op til ca. 45 gange højere end den højeste tilsvarende dosis beregnet til administration til psoriasispatienter og betød, at de højeste serumkoncentrationer hos aber var mere end 100 gange højere end dem, der blev observeret hos mennesker.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ustekinumab på grund af manglen på egnede modeller for et antistof uden krydsreaktivitet over for IL-12/23 p40 hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Histidin
Histidin-monohydrochlorid
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning

18 måneder

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

4 år

Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

4 år

De enkelte fyldte injektionssprøjter kan opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i en enkelt periode på maksimalt 30 dage i den oprindelige karton for at beskytte mod lys. Når tages ud af køleskabet, anfør den dato, hvor den skal kasseres, i feltet på den ydre karton. Datoen, hvor sprøjten skal kasseres, må ikke være senere end den oprindelige udløbsdato, der er trykt på kartonen. Når en sprøjte har været opbevaret ved stuetemperatur (op til 30 °C), må den ikke anbringes i køleskabet igen. Kasser sprøjten, hvis den ikke bruges inden for 30 dage ved opbevaring ved stuetemperatur, eller hvis den oprindelige udløbsdato er nået, afhængigt af hvilken dato, der kommer først.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset eller den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Hvis det er nødvendigt, kan de enkelte fyldte sprøjter opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C (se pkt. 6.3).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning

0,5 ml opløsning i type 1-hætteglas med 2 ml lukket med en overtrukken brombutylgummiprop.

Pakningstørrelse: 1 hætteglas

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 mL injektionsvæske, opløsning i en fyldt type I glas 1 mL sprøjte med en fast 29-gauge kanyle, forlængede fingerflanger og passiv sikkerhedsnåleanordning og en stempelprop (brombutylgummi), stempelstang og stiv nålebeskyttelse (RNS).

Pakningsstørrelse: 1 fyldt injektionssprøjte

Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 mL injektionsvæske, opløsning i en fyldt type I glas 1 mL sprøjte med en fast 29-gauge kanyle, forlængede fingerflanger og passiv sikkerhedsnåleanordning og en stempelprop (brombutylgummi), stempelstang og stiv nålebeskyttelse (RNS).

Pakningsstørrelser: 1 eller 2 fyldte injektionssprøjte(r)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglasset eller den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes kraftigt. Injektionsvæsken skal inspiceres visuelt for partikelholdigt materiale eller misfarvning inden subkutan administration. Injektionsvæsken er klar og farveløs til lys gul og praktisk fri for partikler. Lægemidlet må ikke bruges, hvis Injektionsvæsken er frosset, misfarvet eller uklar, eller indeholder store partikler. Før administration skal Uzpruvo have lov til at stå for at få stuetemperatur (ca. en halv time). Indlægssedlen indeholder detaljerede oplysninger om anvendelse.

Derfor må ikke anvendt lægemiddel, der er tilbage i hætteglasset og sprøjten, ikke anvendes. Uzpruvo fås i et sterilt hætteglas til engangsbrug eller i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug.

Sprøjten, kanylen og hætteglasset må aldrig genbruges. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Ved anvendelse af enkeltdosishætteglasset anbefales en sprøjte på 1 ml med en 27 gauge, 0,5 tommer (13 mm) kanyle.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Uzpruvo 45 mg injektionsvælske, opløsning
EU/1/23/1784/003

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
EU/1/23/1784/001

Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
EU/1/23/1784/004 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/23/1784/002 [2 fyldte injektionssprøjter]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05 januar 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Det trykte indlægsseddel for lægemidlet skal indeholde navn og adresse på den producent, der er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLASSETS KARTON (130 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uzpruvo 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ustekinumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 130 mg ustekinumab i 26 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

EDTA dinatriumsalt dihydrat, histidin, histidin-monohydrochlorid, methionin, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
130 mg/26 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke rystes.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1784/005

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASSETS ETIKET (130 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Uzpruvo 130 mg sterilt koncentrat
ustekinumab

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til i.v.-anvendelse efter fortynding.
Må ikke omrystes.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

130 mg/26 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLAS YDRE KARTON (45 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning
ustekinumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saccharose, histidin, histidin-monohydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske
45 mg/0,5 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke rystes.
Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i det ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1784/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

UZPRUVO 45 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKETTE (45 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uzpruvo 45 mg injektion
Ustekinumab
SC

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

45 mg/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE KARTON (45 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ustekinumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin, histidin-monohydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske
45 mg/0,5 ml
1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke rystes.
Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

QR-kode medfølger
uzpruvopatients.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Dato for kassering ved opbevaring ved stuetemperatur:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte den ydre karton for at beskytte mod lys.
Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 30 dage, men ikke længere end til den oprindelige udløbsdato.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1784/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

UZPRUVO 45 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTER (45 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ustekinumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

45 mg/0,5 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

DEN FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTES ETIKET (45 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

45 mg/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE KARTON (90 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

UZPRUVO 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ustekinumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin, histidin-monohydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske
90 mg/1 ml
1 fyldt injektionssprøjte
2 fyldt injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke rystes.
Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

QR-kode medfølger
uzpruvopatients.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Dato for kassering ved opbevaring ved stuetemperatur:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 30 dage, men ikke længere end til den oprindelige udløbsdato.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1784/004 [1.fyldte injektionssprøjte]
EU/1/23/1784/002 [2 fyldte injektionssprøjter]

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

UZPRUVO 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTER (90 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ustekinumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

90 mg/1 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

DEN FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTES ETIKET (90 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Uzpruvo 90 mg injektionsvæske
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

90 mg/1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Uzpruvo 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ustekinumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager lægemidlet.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Uzpruvo
3. Sådan skal du bruge Uzpruvo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning
Uzpruvo indeholder det aktive stof ustekinumab, et antistof, der er fremstillet ud fra en enkelt klonet celle (monoklonalt). Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender og bindes specifikt til visse proteiner i kroppen.

Uzpruvo tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes immunsuppressiva. Disse lægemidler virker ved at svække dele af immunsystemet.

Anvendelse
Uzpruvo bruges til at behandle følgende betændelseslignende tilstande:
- Moderat til svær Crohns sygdom hos voksne og hos børn, som vejer mindst 40 kg, på 2 år og derover
- Moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne

Crohns sygdom
Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen. Hvis du lider af Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Uzpruvo for at reducere symptomerne på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Uzpruvo

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information.
Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Du må ikke få Uzpruvo

- **Hvis du er allergisk over for ustekinumab** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- **Hvis du har en aktiv infektion**, som din læge anser for at være betydningsfuld.

Hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at få Uzpruvo.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Uzpruvo. Lægen vil tjekke dit helbred før behandling. Sørg for at fortælle lægen om enhver sygdom, du måtte have, før behandling. Kontakt også lægen, hvis du for nylig har været i nærheden af en person, der kunne have tuberkulose. Lægen vil så undersøge dig og teste dig for tuberkulose, før du får Uzpruvo. Hvis din læge mener, at du har risiko for at få tuberkulose, kan du få lægemidler til at behandle det.

Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger
Uzpruvo kan give alvorlige bivirkninger, der kan omfatte allergiske reaktioner og infektioner. Vær opmærksom på visse tegn på sygdom, mens du får Uzpruvo. Se listen over alle disse bivirkninger under "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

Kontakt lægen, før du får Uzpruvo:

- **Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion på Uzpruvo.** Er du i tvivl, så spørg din læge.
- **Hvis du har haft kræft.** Immunsuppressiva som Uzpruvo svækker dele af immunsystemet. Dette kan øge risikoen for kræft.
- **Hvis du er blevet behandlet for psoriasis med andre biologiske lægemidler (et lægemiddel, der er fremstillet ud fra en biologisk kilde, og som normalt gives som en indsprøjtning)** – kan risikoen for kræft være forhøjet.
- **Hvis du har eller for nylig har haft en infektion**, eller hvis du har unormale åbninger i huden (fistler).
- **Hvis du har fået nye skader i huden eller forandringer** i områder med psoriasis eller på normal hud.
- **Hvis du får anden behandling for psoriasis og/eller psoriasisartrit** – såsom et andet immunsuppressivum eller lysbehandling (når kroppen behandles med en type ultraviolet (UV) lys). Disse behandlinger kan også svække dele af immunsystemet. Samtidig brug af disse behandlinger og Uzpruvo er ikke undersøgt. Det er muligt, at det øger risikoen for sygdomme, der forbindes med et svækket immunsystem.
- **Hvis du får eller tidligere har fået injektionsbehandling mod allergi** – det vides ikke, om Uzpruvo kan påvirke disse behandlinger.
- **Hvis du er over 65 år** – i så fald kan du være mere tilbøjelig til at få infektioner.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at få Uzpruvo, hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

Visse patienter har oplevet lupus-lignende reaktioner, herunder kutan lupus eller lupus-lignende syndrom, under behandlingen med ustekinumab. Tal straks med din læge, hvis du oplever et rødt, hævet, skællende udslæt, sommetider med en mørkere kant, i områder af huden, der er udsat for sollys, eller hvis du samtidig har ledsmerter.

Hjerteanfald og stroke
Hjerteanfald og stroke har været set i forsøg med patienter med psoriasis, som blev behandlet med ustekinumab. Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine risikofaktorer for hjertesygdom og stroke for at sikre, at disse behandles på passende vis. Du skal øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis du oplever smerter i brystet, kraftesløshed eller en unormal fornemmelse i den ene side af kroppen, asymmetrisk ansigt eller tale- eller synsforstyrrelser.

Børn og unge
Det frarådes at give Uzpruvo til børn under 2 år med Crohns sygdom eller til børn under 18 år med colitis ulcerosa, da det ikke er undersøgt hos disse aldersgrupper.

Brug af andre lægemidler sammen med Uzpruvo
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet:
- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination. Visse typer vaccine (levende vacciner) må ikke gives, mens du er i behandling med Uzpruvo.
- Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, skal du fortælle dit barns læge om din behandling med Uzpruvo, før barnet bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose). Levende vacciner frarådes til dit barn i de første tolv måneder efter fødslen, hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

Graviditet og amning
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Der er ikke set en øget risiko for fødselsdefekter hos børn, der har været udsat for ustekinumab i livmoderen. Der er dog begrænset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinder. Det er derfor bedst at lade være med at bruge Uzpruvo under graviditet
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Uzpruvo og i mindst 15 uger efter den sidste behandling med Uzpruvo.
- Ustekinumab kan blive overført til det ufødte barn via moderkagen. Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion.
- Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til dit barns læger og andre sundhedspersoner, før barnet bliver vaccineret. Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, frarådes det, at dit barn bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose) i de første tolv måneder efter fødslen, medmindre dit barns læge anbefaler andet.
- Ustekinumab kan passere over i modermælken i meget små mængder. Tal med din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med din læge skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Uzpruvo – du må ikke begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Uzpruvo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Uzpruvo indeholder natrium og polysorbat 80
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Inden du får Uzpruvo, blandes det dog med en opløsning, som indeholder natrium. Tal med lægen, hvis du er på en saltfattig diæt.

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 pr. ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal bruge Uzpruvo

Uzpruvo er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge med erfaring i at diagnosticere og behandle Crohns sygdom eller colitis ulcerosa.

Efter fortynding vil du få Uzpruvo 130 mg koncentrat til infusionsvæske af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion) i løbet af mindst en time. Tal med lægen om, hvornår du skal have dine injektioner og om den opfølgende kontrol.

Hvor meget Uzpruvo skal du have
Lægen beslutter, hvor meget Uzpruvo du skal have og i hvor lang tid.

Voksne på 18 år og derover
Crohns sygdom eller colitis ulcerosa
- Lægen vil fastlægge den anbefalede intravenøse dosis til dig ud fra din kropsvægt.

Din kropsvægt	Dosis
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Efter den indledende intravenøse dosis skal du have den næste dosis Uzpruvo 90 mg som en indsprøjtning under huden ('subkutant') 8 uger senere og dernæst hver 12. uge.

Børn, som vejer under 40 kg
Crohns sygdom
- Lægen vil fastlægge den anbefalede intravenøse dosis til dig ud fra din legemsoverflade (BSA)
- Efter den indledende dosis vil din læge fastlægge den næste dosis baseret på din BSA. Du vil få denne dosis Uzpruvo efter 8 uger og og derefter hver 12. uge som en indsprøjtning under huden ('subkutant').

Børn som vejer mindst 40 kg
Crohns sygdom
- Lægen vil fastlægge den anbefalede intravenøse dosis til dig ud fra din kropsvægt.

Din kropsvægt	Dosis
> 40 kg til ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Efter den indledende intravenøse dosis skal du have den næste dosis Uzpruvo 90 mg som en indsprøjtning under huden ('subkutant') 8 uger senere og dernæst hver 12. uge.

Sådan får du Uzpruvo
- Ved behandling af Crohns sygdom eller colitis ulcerosa vil du få den første dosis Uzpruvo af lægen som et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion).

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at få Uzpruvo.

Hvis du har glemt at bruge Uzpruvo
Kontakt lægen, hvis du glemmer eller ikke når aftalen hos lægen, hvor du skal have din dosis.

Hvis du holder op med at bruge Uzpruvo
Det er ikke farligt at holde op med at få Uzpruvo, men hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der kan kræve omgående behandling.

Allergiske reaktioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen eller skadestue, hvis du bemærker nogle af følgende tegn:

- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi) er sjældne hos personer, der bruger ustekinumab (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere). Tegnene omfatter:
    - besvær med at trække vejret eller synke
    - lavt blodtryk, som kan give svimmelhed eller omtågethed
    - hævelser i ansigt, læber, mund eller svælg.
- Almindelige tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt og nældefeber (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

Infusionsrelaterede reaktioner – ved behandling for Crohns sygdom eller colitis ulcerosa vil du få den første dosis Uzpruvo som et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Nogle patienter har fået alvorlige allergiske reaktioner under infusionen.

I sjældne tilfælde er der blevet indberettet allergiske lungereaktioner og lungebetændelse hos patienter, der fik ustekinumab. Kontakt straks lægen, hvis du får symptomer som for eksempel hoste, åndenød og feber.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, vil lægen måske beslutte, at du ikke må få Uzpruvo igen.

Infektioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogle af følgende tegn:

- Næse- og halsinfektioner og forkølelser er almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere).
- Brystinfektioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Betændelse i vævet under huden (cellulitis) er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).
- Helvedesild (et smertefuldt udslæt med blærer) er ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

Uzpruvo kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Nogle infektioner kan blive alvorlige og kan omfatte infektioner, der skyldes virusser, svampe, bakterier (herunder tuberkulose) eller parasitter, herunder infektioner, som hovedsagelig forekommer hos personer med svækket immunforsvar (opportunistiske infektioner). Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i hjerne (encephalitis, meningitis), lunger og øjne hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab.

Vær opmærksom på tegn på infektion, når du bruger Uzpruvo. De kan omfatte:

- feber, influenzalignende symptomer, nattesved, vægttab
- træthedsfølelse, kortåndethed, vedvarende hoste
- varm, rød eller smertefuld hud eller et smertefuldt udslæt med blærer
- svien ved vandladning
- diarré
- synsforstyrrelser eller synstab
- hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme eller forvirring.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af disse tegn på infektion. De kan være tegn på infektioner som brystinfektioner, hudinfektioner, helvedesild eller opportunistiske infektioner, som kan medføre alvorlige komplikationer. Fortæl det til lægen, hvis du får en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage. Din læge kan beslutte, at du ikke må få Uzpruvo, før infektionen er væk. Fortæl også din læge, hvis du har åbne rifter eller sår, da der kan gå betændelse i dem.

Hudafskalning – øget rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen kan være symptomer på sygdommene erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis, som er alvorlige hudsygdomme. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker et af disse tegn.

Andre bivirkninger

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):
- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kløe
- Ryg-, muskel- eller ledsmerter
- Ondt i halsen
- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Bihulebetændelse

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
- Infektion i tænderne
- Svampeinfektion i skeden
- Depression
- Tilstoppet næse
- Blødning, blå mærker, hård hud, hævelser og kløe på injektionsstedet
- Følelse af svaghed
- Hængende øjenlåg og slappe muskler i den ene side af ansigtet (ansigtslammelse eller Bells parese), sædvanligvis forbigående.
- Forandringer i psoriasis med rødme og nye bittesmå gule eller hvide blærer i huden, sommetider med feber (pustuløs psoriasis)
- Hudafskalning (hudeksfoliation)
- Acne

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):
- Rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen, som kan klø eller gøre ondt (eksfoliativ dermatitis). Somme tider udvikles der lignende symptomer som en naturlig ændring i symptomerne på psoriasis (erytroderm psoriasis).
- Betændelse i små blodkar, hvilket kan føre til et hududslæt med små røde eller lilla knopper, feber eller ledsmerter (vaskulitis).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):
- Blærer på huden, som kan være røde, kløende og smertefulde (bulløs pemphigoid).
- Kutan lupus eller lupus-lignende syndrom (rødt, hævet, skællende udslæt på områder af huden, der er udsat for sollys, eventuelt med samtidige ledsmerter).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Uzpruvo 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, gives på et hospital eller en klinik, og patienterne skal ikke opbevare eller håndtere det.
- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Opbevares i køleskab (2 ˚C – 8 ˚C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.
- Hvis nødvendigt kan et uåbnet hætteglas også opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i en enkelt periode på op til 7 dage i den originale karton for at beskytte mod lys. Når et hætteglas har været opbevaret ved stuetemperatur (op til 30 °C), må det ikke sættes tilbage i køleskabet. Kassér hætteglasset, hvis det ikke er blevet brugt inden for 7 dage ved opbevaring ved stuetemperatur eller inden den oprindelige udløbsdato, alt efter hvad der kommer først.
- Ryst ikke hætteglasset. Langvarig, voldsom rysten kan ødelægge lægemidlet.

Brug ikke dette lægemiddel:
- efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis væsken er misfarvet, uklar, eller der er store fremmedlegemer i den (se afsnit 6 "Udseende og pakningsstørrelser").
- hvis du ved eller tror, at Uzpruvo er blevet udsat for ekstreme temperaturer ved en fejltagelse (f.eks. frost eller varme).
- hvis produktet er blevet rystet voldsomt.
- hvis forseglingen er brudt.

Uzpruvo er kun til engangsbrug. Eventuelt fortyndet infusionsvæske eller ikke anvendt lægemiddel, der er tilbage i hætteglasset, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Uzpruvo indeholder:
- Aktivt stof: Ustekinumab. Hvert hætteglas indeholder 130 mg ustekinumab i 26 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: EDTA dinatriumsalt dihydrat, histidin, histidin-monohydrochlorid, methionin, polysorbat 80 (E433), saccharose, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser
Uzpruvo er et klart, farveløst til lyst gult koncentrat til infusionsvæske (sterilt koncentrat), der praktisk talt er fri for synlige partikler. Det udleveres i en karton, der indeholder 1 dosis i et 30 ml-hætteglas af glas. Hvert hætteglas indeholder 130 mg ustekinumab i 26 ml koncentrat til infusionsvæske (sterilt koncentrat).

Indehaver af markedsføringstilladelsen
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Fremstillere
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sporbarhed:

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Instruktioner til fortynding:
Uzpruvo koncentrat til infusionsvæske, skal fortyndes, klargøres og infunderes af sundhedspersoner under anvendelse af aseptisk teknik.

1. Beregn dosis og det nødvendige antal Uzpruvo-hætteglas på basis af patientens vægt for voksne patienter og pædiatriske patienter, der vejer mindst 40 kg (se pkt. 4.2, tabel 1, tabel 3) eller udregn dosis og det nødvendige antal Uzpruvo hætteglas på basis af patientens legemsoverflade (BSA) for pædiatriske patienter, der vejer mindre end 40 kg (se pkt. 4.2, tabel 2). Hvert 26 ml hætteglas med Uzpruvo indeholder 130 mg ustekinumab.
2. Udtag en volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning fra infusionsposen med 250 ml, som svarer til den volumen Uzpruvo, der skal anvendes (kassér 26 ml natriumchlorid for hvert hætteglas med Uzpruvo, for 2 hætteglas kasseres 52 ml, for 3 hætteglas kasseres 78 ml, for 4 hætteglas kasseres 104 ml).
3. Udtag 26 ml Uzpruvo fra hvert hætteglas og føj det til 250 ml-infusionsposen. Den endelige volumen i infusionsposen skal være 250 ml. Bland forsigtigt.
4. For pædiatriske patienter med Crohns sygdom som vejer mindre end 40 kg, er dosen baseret på patientens legemsoverflade (BSA) som en enkelt intravenøs (i.v.) dosis Uzpruvo. Udtag og kassér et volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning fra infusionsposen med 100 ml, som svarer til det volumen Uzpruvo, der skal anvendes. Udtag det volumen Uzpruvo, der skal bruges fra hvert hætteglas, der skal bruges, og tilføj det til 100 ml infusionsposen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 100 ml. Bland forsigtigt.

4. Inspicér den fortyndede infusionsvæske visuelt inden infusion. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis der observeres uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmedlegemer.
5. Administrer infusionsvæsken over en periode på mindst en time. Infusionen skal være gennemført senest otte timer efter fortynding i infusionsposen.
6. Anvend kun et infusionssæt med et in-line sterilt, pyrogenfrit filter med minimal proteinbinding (porestørrelse 0,2 mikrometer).
7. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug, og ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Opbevaring

Den fortyndede infusionsvæske kan om nødvendigt opbevares ved stuetemperatur. Infusionen skal være gennemført senest 8 timer efter fortynding i infusionsposen. Må ikke nedfryses.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning
ustekinumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager lægemidlet. Forældre eller omsorgspersoner, som skal give Uzpruvo til et barn, skal læse indlægssedlen grundigt.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedlen. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Uzpruvo
3. Sådan skal du bruge Uzpruvo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning
Uzpruvo indeholder det aktive stof ustekinumab, et antistof, der er fremstillet ud fra en enkelt klonet celle (monoklonalt). Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender og bindes specifikt til visse proteiner i kroppen.

Uzpruvo tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes immunsuppressiva. Disse lægemidler virker ved at svække dele af immunsystemet.

Anvendelse
Uzpruvo bruges til at behandle følgende betændelseslignende tilstande:
- Plaque-psoriasis hos voksne og børn på 6 år og derover
- Psoriasisartrit hos voksne
- Moderat til svær Crohns sygdom hos voksne og hos børn, som vejer mindst 40 kg på 2 år og derover
- Moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne

Plaque-psoriasis
Plaque-psoriasis er en hudsygdom, der giver en betændelseslignende tilstand (inflammation) i huden og neglene. Uzpruvo mindsker inflammationen og andre tegn på sygdommen.

Uzpruvo bruges til voksne med moderat til svær plaque-psoriasis, der ikke kan bruge ciclosporin, methotrexat eller lysbehandling, eller i tilfælde, hvor disse behandlinger ikke virker.

Uzpruvo bruges til børn og unge på 6 år og derover med moderat til svær plaque-psoriasis, som ikke tåler lysbehandling eller andre systemiske behandlinger, eller hvis disse behandlinger ikke virker.

Psoriasisartrit
Psoriasisartrit er en betændelseslignende tilstand i leddene, der sædvanligvis ledsages af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke opnår tilstrækkelig virkning af disse lægemidler, kan du få Uzpruvo:
- for at reducere symptomerne på sygdommen
- for at forbedre din fysiske funktion
- for at forhale ledskader.

Crohns sygdom
Crohns sygdom er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Uzpruvo for at reducere symptomerne på din sygdom.

Colitis ulcerosa
Colitis ulcerosa er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Uzpruvo for at reducere symptomerne på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Uzpruvo

Brug ikke Uzpruvo
- **hvis du er allergisk over for ustekinumab** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Uzpruvo (angivet i afsnit 6).
- **hvis du har en aktiv infektion**, som din læge anser for at være betydningsfuld.

Hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Uzpruvo.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Uzpruvo. Lægen vil tjekke dit helbred før hver behandling. Sørg for at fortælle lægen om enhver sygdom, du måtte have, før hver behandling. Kontakt også lægen, hvis du for nylig har været i nærheden af en person, der kunne have tuberkulose. Lægen vil så undersøge dig og teste dig for tuberkulose, før du får Uzpruvo. Hvis din læge mener, at du har risiko for at få tuberkulose, kan du få lægemidler til at behandle det.

Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger
Uzpruvo kan give alvorlige bivirkninger, der kan omfatte allergiske reaktioner og infektioner. Vær opmærksom på visse tegn på sygdom, mens du bruger Uzpruvo. Se listen over alle disse bivirkninger under " Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

Kontakt lægen, før du bruger Uzpruvo:
- **Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion** på Uzpruvo. Er du i tvivl, så spørg din læge.
- **Hvis du har haft kræft.** Immunsuppressiva som Uzpruvo svækker dele af immunsystemet. Dette kan øge risikoen for kræft.
- **Hvis du er blevet behandlet for psoriasis med andre biologiske lægemidler (et lægemiddel, der er fremstillet ud fra en biologisk kilde, og som normalt gives som en indsprøjtning) –** kan risikoen for kræft være forhøjet.
- **Hvis du har eller for nylig har haft en infektion.**
- **Hvis du har fået nye skader i huden eller forandringer** i områder med psoriasis eller på normal hud.

- **Hvis du får anden behandling for psoriasis og/eller psoriasisartrit** – såsom et andet immunsuppressivum eller lysbehandling (når kroppen behandles med en type ultraviolet (UV) lys). Disse behandlinger kan også svække dele af immunsystemet. Samtidig brug af disse behandlinger og Uzpruvo er ikke undersøgt. Det er muligt, at det øger risikoen for sygdomme, der forbindes med et svækket immunsystem.
- **Hvis du får eller tidligere har fået injektionsbehandling mod allergi** – det vides ikke, om Uzpruvo kan påvirke disse behandlinger.
- **Hvis du er over 65 år** – i så fald kan du være mere tilbøjelig til at få infektioner.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Uzpruvo, hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

Visse patienter har oplevet lupus-lignende reaktioner, herunder kutan lupus eller lupus-lignende syndrom, under behandlingen med ustekinumab. Tal straks med din læge, hvis du oplever et rødt, hævet, skællende udslæt, sommetider med en mørkere kant, i områder af huden, der er udsat for sollys, eller hvis du samtidig har ledsmerter.

Hjerteanfald og stroke
Hjerteanfald og stroke har været set i forsøg med patienter med psoriasis, som blev behandlet med ustekinumab. Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine risikofaktorer for hjertesygdom og stroke for at sikre, at disse behandles på passende vis. Du skal øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis du oplever smerter i brystet, kraftesløshed eller en unormal fornemmelse i den ene side af kroppen, asymmetrisk ansigt eller tale- eller synsforstyrrelser.

Børn og unge
Det frarådes at give Uzpruvo til børn under 6 år med psoriasis, til børn under 2 år med Crohns sygdom eller til børn under 18 år med psoriasisartrit eller colitis ulcerosa, da det ikke er undersøgt hos disse aldersgrupper

Brug af andre lægemidler eller vacciner sammen med Uzpruvo
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet:
- Hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination. Visse typer vaccine (levende vacciner) må ikke gives, mens du er i behandling med Uzpruvo.
- Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, skal du fortælle dit barns læge om din behandling med Uzpruvo, før barnet bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose). Levende vacciner frarådes til dit barn i de første seks måneder efter fødslen, hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

Graviditet og amning
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Der er ikke set en øget risiko for fødselsdefekter hos børn, der har været udsat for ustekinumab i livmoderen. Der er dog begrænset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinder. Det er derfor bedst at lade være med at bruge Uzpruvo under graviditet.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Uzpruvo og i mindst 15 uger efter den sidste behandling med Uzpruvo.
- Uzpruvo kan blive overført til det ufødte barn via moderkagen. Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion.
- Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til dit barns læger og andet sundhedspersonale, før barnet bliver vaccineret. Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, frarådes det, at dit barn bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for

eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose) i de første tolv måneder efter fødslen, medmindre dit barns læge anbefaler andet.
- Ustekinumab kan passere over i modermælken i meget små mængder. Tal med din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med din læge skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Uzpruvo – du må ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Uzpruvo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Uzpruvo indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Uzpruvo

Uzpruvo er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge med erfaring i at behandle de sygdomme som Uzpruvo er beregnet til.

Brug altid Uzpruvo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Tal med lægen om, hvornår du skal have dine injektioner og opfølgende kontrol.

Hvor meget Uzpruvo skal du have
Lægen beslutter, hvor meget Uzpruvo du har brug for og i hvor lang tid.

Voksne på 18 år og derover
Psoriasis og/eller psoriasisartrit
- Den anbefalede startdosis er 45 mg Uzpruvo. Patienter, som vejer mere end 100 kilogram (kg), kan starte på en dosis på 90 mg i stedet for 45 mg.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 12. uge. De efterfølgende doser er sædvanligvis de samme som startdosen.

Crohns sygdom eller colitis ulcerosa
- Under behandlingen gives den første dosis på ca. 6 mg/kg Uzpruvo af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis få du den næste dosis på 90 mg Uzpruvo efter 8 uger og derefter hver 12. uge som en injektion under huden ('subkutant').
- Efter den første injektion under huden vil visse patienter muligvis få 90 mg Uzpruvo hver 8. uge. Din læge beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Børn og unge på 6 år og derover
Psoriasis
- Lægen vil fastlægge den rigtige dosis til dig, herunder den mængde (det volumen) af Uzpruvo, der skal injiceres for at give den rigtige dosis. Den rigtige dosis til dig afhænger af din kropsvægt på det tidspunkt, hvor den enkelte dosis gives.
- Hvis du vejer under 60 kg, der er ingen dosisform for Uzpruvo til børn under 60 kg kropsvægt.
- Hvis du vejer mellem 60 kg og 100 kg, er den anbefalede dosis 45 mg Uzpruvo.
- Hvis du vejer over 100 kg, er den anbefalede dosis 90 mg Uzpruvo.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og derefter hver 12. uge.

Børn som vejer under 40 kg
Crohns sygdom
- Lægen vil fastlægge den anbefalede intravenøse dosis til dig ud fra din legemsoverflade (BSA). Du vil få denne dosis af lægen gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis vil lægen fastlægge den næste dosis ud fra din BSA. Du vil få denne dosis Uzpruvo efter 8 uger og og derefter hver 12. uge som en indsprøjtning under huden (‘subkutant’).

- Efter den første indsprøjtning under huden vil du muligvis få Uzpruvo hver 8. uge eller hver 4. uge. Lægen beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Børn, som vejer mindst 40 kg
Crohns sygdom
- Du vil få den første dosis på ca. 6 mg/kg Uzpruvo af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis skal du have den næste dosis på 90 mg Uzpruvo som en injektion under huden (subkutant) 8 uger senere og derefter hver 12. uge.
- Efter den første injektion under huden vil visse patienter muligvis få 90 mg Uzpruvo hver 8. uge eller hver 4. uge. Din læge beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Sådan får du Uzpruvo
- Uzpruvo gives som indsprøjtning (injektion) under huden (subkutant). I begyndelsen af behandlingen kan Uzpruvo indsprøjtes (injiceres) af en læge eller sygeplejerske.
- Du og din læge kan beslutte, at du selv injicerer Uzpruvo. I så fald vil du få undervisning i, hvordan du skal gøre dette.
- Nærmere instruktioner i at give Uzpruvo finder du under "Vejledning i injektion" sidst i denne indlægsseddel.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion.

Hvis du har brugt for meget Uzpruvo
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har brugt eller fået for meget Uzpruvo. Tag æsken med, selv hvis den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Uzpruvo
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du glemmer en dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Uzpruvo
Det er ikke farligt at holde op med at bruge Uzpruvo. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer dog komme tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger
Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der kan kræve omgående behandling.

Allergiske reaktioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen eller skadestue, hvis du bemærker nogen af følgende tegn.
- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi) er sjældne hos personer, der bruger ustekinumab (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere). Tegnene omfatter:
  - besvær med at trække vejret eller synke
  - lavt blodtryk, som kan give svimmelhed eller omtågethed
  - hævelser i ansigt, læber, mund eller svælg.
- Almindelige tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt og nældefeber (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

I sjældne tilfælde er der blevet indberettet allergiske lungereaktioner og lungebetændelse hos patienter, der fik ustekinumab. Kontakt straks lægen, hvis du får symptomer som for eksempel hoste, åndenød og feber.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, vil lægen måske beslutte, at du ikke må få Uzpruvo igen.

Infektioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogen af følgende tegn.
- Næse- og halsinfektioner og forkølelser er almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere).
- Brystinfektioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Betændelse i vævet under huden (cellulitis) er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Helvedesild (et smertefuldt udslæt med blærer) er ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

Uzpruvo kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Nogle infektioner kan blive alvorlige og kan omfatte infektioner, der skyldes virusser, svampe, bakterier (herunder tuberkulose) eller parasitter, herunder infektioner, som hovedsagelig forekommer hos personer med svækket immunforsvar (opportunistiske infektioner). Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i hjerne (encephalitis, meningitis), lunger og øjne hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab.

Vær opmærksom på tegn på infektion, når du bruger Uzpruvo. De kan omfatte:
- feber, influenzalignende symptomer, nattesved, vægttab
- træthedsfølelse, kortåndethed, vedvarende hoste
- varm, rød eller smertefuld hud eller et smertefuldt udslæt med blærer
- svien ved vandladning
- diarré
- synsforstyrrelser eller synstab
- hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme eller forvirring.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af disse tegn på infektion. De kan være tegn på infektioner som brystinfektioner, hudinfektioner, helvedesild eller opportunistiske infektioner, som kan medføre alvorlige komplikationer. Fortæl det til lægen, hvis du får en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage. Din læge kan beslutte, at du ikke må få Uzpruvo, før infektionen er væk. Fortæl også din læge, hvis du har åbne rifter eller sår, da der kan gå betændelse i dem.

Hudafskalning – øget rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen kan være symptomer på sygdommene erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis, som er alvorlige hudsygdomme. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker et af disse tegn.

Andre bivirkninger

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):
- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kløe
- Ryg-, muskel- eller ledsmerter
- Ondt i halsen
- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Bihulebetændelse

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
- Infektion i tænderne
- Svampeinfektion i skeden
- Depression

- Tilstoppet næse
- Blødning, blå mærker, hård hud, hævelser og kløe på injektionsstedet
- Følelse af svaghed
- Hængende øjenlåg og slappe muskler i den ene side af ansigtet (ansigtslammelse eller Bells parese), sædvanligvis forbigående.
- Forandringer i psoriasis med rødme og nye bittesmå gule eller hvide blærer i huden, somme tider med feber (pustuløs psoriasis)
- Hudafskalning (hudeksfoliation)
- Acne

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):
- Rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen, som kan klø eller gøre ondt (eksfoliativ dermatitis). Somme tider udvikles der lignende symptomer som en naturlig ændring i symptomerne på psoriasis (erytroderm psoriasis).
- Betændelse i små blodkar, hvilket kan føre til et hududslæt med små røde eller lilla knopper, feber eller ledsmerter (vaskulitis).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):
- Blærer på huden, som kan være røde, kløende og smertefulde (bulløs pemphigoid).
- Kutan lupus eller lupus-lignende syndrom (rødt, hævet, skællende udslæt på områder af huden, der er udsat for sollys, eventuelt med samtidige ledsmerter).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.
- Ryst ikke Uzpruvo hætteglasset. Langvarig, voldsom rysten kan ødelægge lægemidlet.

Brug ikke Uzpruvo
- efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis væsken er misfarvet, uklar, eller der flyder fremmedlegemer i den (se afsnit 6 "Udseende og pakningsstørrelser").
- hvis du ved eller tror, at Uzpruvo er blevet udsat for ekstreme temperaturer ved en fejltagelse (f.eks. frost eller varme).
- hvis produktet er blevet rystet voldsomt.

Uzpruvo er kun til engangsbrug. Eventuelt ikke anvendt lægemiddel, der er tilbage i hætteglasset og den færdigfyldte sprøjte, skal bortskaffes. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Uzpruvo indeholder:
- Aktivt stof: Ustekinumab. Hvert hætteglas indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser
Uzpruvo er en klar, farveløs til svagt gul og praktisk talt fri for synlige partikler, opløsning til injektion. Den udleveres i en karton, der indeholder 1 enkeltdosis hætteglas på 2 ml. hvert hætteglas indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml opløsning til injektion.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Fremstiller
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626
Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111
Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf.: +45 44859999
Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030
Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153
Ελλάδα
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802
España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889
France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686
Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111
Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777
Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926
Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747
Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008
Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000
Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850
Polska
STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920
Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870
România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640
Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030
Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371
Κύπρος
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802
Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933
Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888
Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre kilder til information
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: https://www.ema.europa.eu.

Vejledning i injektion

Når behandlingen påbegyndes, vil din læge eller sygeplejerske hjælpe dig med den første injektion (indsprøjtning). Men du og din læge kan beslutte, at du selv injicerer (indsprøjter) Uzpruvo. Hvis dette er tilfældet, vil du få undervisning i, hvordan du injicerer Uzpruvo. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion.

- Bland ikke Uzpruvo med andre væsker til injektion
- Ryst ikke hætteglas med Uzpruvo. Voldsom rysten kan ødelægge lægemidlet. Brug ikke lægemidlet, hvis den er blevet rystet voldsomt.

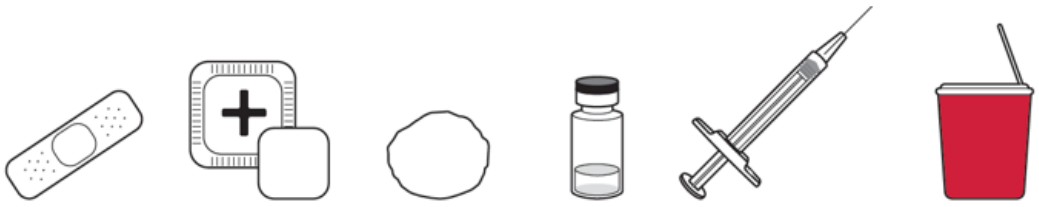
1. Kontroller antallet af hætteglas, og forbered injektionen:
Tag hætteglasset/hætteglassene ud af køleskabet. Lad hætteglasset stå i ca. ½ time. Derved får væsken en passende temperatur til injektionen (stuetemperatur).

Kontroller hætteglasset/ hætteglassene, så du er sikker på,

- at antallet af hætteglas og styrken er korrekt
    - Hvis din dosis er 45 mg eller mindre, får du et hætteglas med 45 mg Uzpruvo.
    - Hvis din dosis er mere end 45 mg, får du to hætteglas med 45 mg Uzpruvo, og du skal give dig selv to injektioner. Vælg to forskellige steder til disse injektioner (for eksempel en injektion i det højre lår og den anden injektion i det venstre lår) og tag de to injektioner lige efter hinanden. Brug en ny nål og en ny sprøjte til hver injektion.
- at det er det rigtige lægemiddel
- at den ikke har overskredet udløbsdatoen
- at hætteglasset ikke er beskadiget, og at forseglingen ikke er brudt
- at opløsningen i hætteglasset er klar til svagt opaliserende (har et perlemorsagtigt skær), og at den er farveløs til svagt gul
- at opløsningen ikke er misfarvet eller uklar og at den ikke indeholder fremmede partikler
- at opløsningen ikke er frossen.

Børn med plaque-psoriasis, der vejer under 60 kg, skal have en dosis under 45 mg og børn med Crohns sygdom, der vejer under 40 kg, skal have en dosis under 90 mg. Sørg for at vide, hvor stor en mængde (hvor stort et volumen) der skal fjernes fra hætteglasset(ene), og hvilken type sprøjte(r) der skal bruges til dosering. Hvis du ikke kender det nødvendige volumen eller ved, hvilken sprøjte(r) der skal bruges, skal du kontakte lægen for at få yderligere anvisninger.

Find alt det frem, som du har brug for, og læg det ud på en ren overflade. Det omfatter en sprøjte, en nål og desinficerende servietter, en vattot eller et stykke gaze og en affaldsbeholder til skarpe genstande (se figur 1).



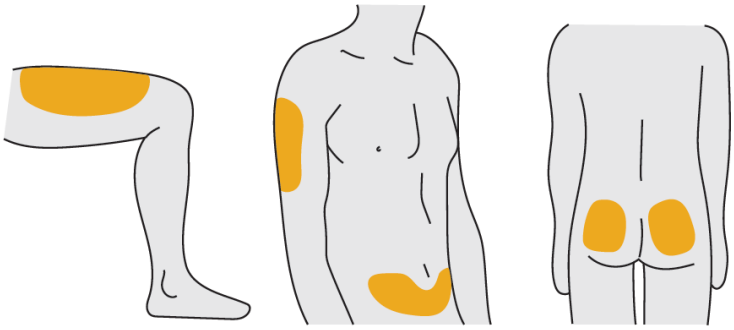
Klæbende bandage | Antiseptiske servietter | Vatkugler eller gazepuder | Uzpruvo hætteglas | Sprøjte og tilhørende nål | Kanylebeholder

Figur 1

2. Vælg og forbered injektionsstedet:
Vælg et injektionssted (se figur 2)

- Uzpruvo gives som injektion under huden (subkutant).

- Gode steder til injektionen er overlåret eller omkring maven (abdomen) mindst 5 cm væk fra navlen
- Hvis det er muligt, skal du undgå at bruge hudområder med tegn på psoriasis.
- Hvis der er en, der vil hjælpe med at give dig injektionen, kan han eller hun også vælge overarmene eller balderne som injektionssted.



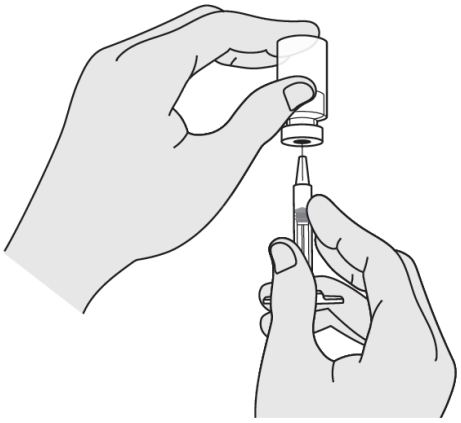
* Grå områder er anbefalede injektionssteder
Figur 2

Forbered injektionsstedet
- Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.
- Tør injektionsstedet af med en desinficerende serviet.
- Rør ikke dette område igen, før du har givet injektionen.

3. Forbered dosis:
- Tag hætten af hætteglasset (se figur 3).

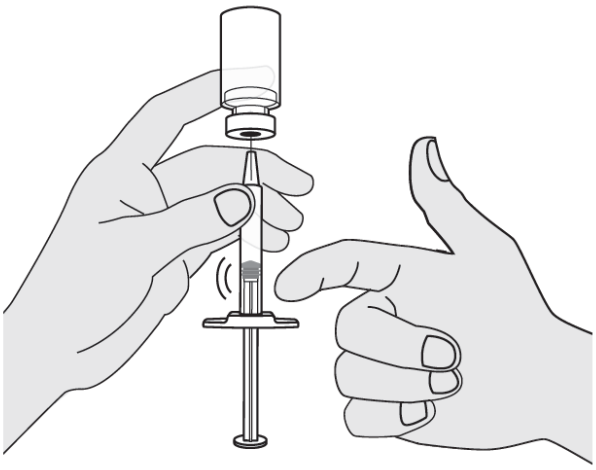
Figur 3

- Fjern ikke proppen.
- Ren gør proppen med en desinficerende serviet.
- Sæt hætteglasset på en plan overflade.
- Tag sprøjten op og fjern nålehætten.
- Rør ikke ved nålen, og lad ikke nålen røre ved noget.
- Tryk nålen gennem gummiproppen.
- Vend hætteglasset og sprøjten på hovedet.
- Træk i sprøjtestemplet for at fylde sprøjten med den mængde væske, der er foreskrevet af din læge.
- Det er vigtigt, at nålen hele tiden befinder sig i væsken. Det forhindrer dannelsen af luftbobler i sprøjten (se figur 4).



Figur 4

- Fjern nålen fra hætteglasset.
- Hold sprøjten sådan, at nålen peger opad, for at se, om der er luftbobler i sprøjten.
- Hvis der er luftbobler, skal du banke forsigtigt på siden af sprøjten, indtil luftboblerne befinder sig øverst i sprøjten (se figur 5).



Figur 5

- Tryk så stemplet ind, indtil al luften (men ikke noget af væsken) er fjernet.
- Læg ikke sprøjten ned, og lad ikke nålen røre noget.

4. Injicer dosis:

- Klem forsigtigt den rengjorte hud mellem tommel- og pegefinger. Du skal ikke presse hårdt.
- Stik nålen ind i det sammenklemte hudområde.
- Tryk stemplet så langt ind som muligt med tommelfingeren for at injicere al væsken. Tryk det ind med en langsom og jævn bevægelse, og sørg for at holde hudfolden let klemt sammen.
- Når stemplet er trykket så langt ind, som det kan komme, skal du tage nålen ud og slippe hudfolden.

5. Efter injektionen:

- Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Det er normalt.
- Pres en vattot eller et stykke gaze på injektionsstedet og holde det der i 10 sekunder.
- Gnid ikke huden på injektionsstedet. Du kan dække injektionsstedet med et lille plaster, hvis det er nødvendigt.

6. Bortskaffelse

- Brugte sprøjter og nåle skal anbringes i en punktérfri beholder beregnet til skarpe ting. Genbrug aldrig nåle og sprøjter for din sikkerheds og dit helbreds skyld og af hensyn til andres sikkerhed. Beholderen med brugte nåle og sprøjter bortskaffes i henhold til lokale myndighedskrav.
- Tomme hætteglas, desinficerende servietter og andre artikler kan bortskaffes gennem dagrenovationen.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ustekinumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager lægemidlet. Forældre eller omsorgspersoner, som skal give Uzpruvo til et barn, skal læse indlægssedlen grundigt.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedlen. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Uzpruvo
3. Sådan skal du bruge Uzpruvo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning
Uzpruvo indeholder det aktive stof ustekinumab, et antistof, der er fremstillet ud fra en enkelt klonet celle (monoklonalt). Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender og bindes specifikt til visse proteiner i kroppen.

Uzpruvo tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes immunsuppressiva. Disse lægemidler virker ved at svække dele af immunsystemet.

Anvendelse
Uzpruvo bruges til at behandle følgende betændelseslignende tilstande:
- Plaque-psoriasis hos voksne og børn på 6 år og derover
- Psoriasisartrit hos voksne
- Moderat til svær Crohns sygdom hos voksne og hos børn på 2 år og derover
- Moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne

Plaque-psoriasis
Plaque-psoriasis er en hudsygdom, der giver en betændelseslignende tilstand (inflammation) i huden og neglene. Uzpruvo mindsker inflammationen og andre tegn på sygdommen.

Uzpruvo bruges til voksne med moderat til svær plaque-psoriasis, der ikke kan bruge ciclosporin, methotrexat eller lysbehandling, eller i tilfælde, hvor disse behandlinger ikke virker.

Uzpruvo bruges til børn og unge på 6 år og derover med moderat til svær plaque-psoriasis, som ikke tåler lysbehandling eller andre systemiske behandlinger, eller hvis disse behandlinger ikke virker.

Psoriasisartrit
Psoriasisartrit er en betændelseslignende tilstand i leddene, der sædvanligvis ledsages af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke opnår tilstrækkelig virkning af disse lægemidler, kan du få Uzpruvo:
- for at reducere symptomerne på sygdommen
- for at forbedre din fysiske funktion
- for at forhale ledskader.

Crohns sygdom
Crohns sygdom er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Uzpruvo for at reducere symptomerne på din sygdom.

Colitis ulcerosa
Colitis ulcerosa er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Uzpruvo for at reducere symptomerne på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Uzpruvo

Brug ikke Uzpruvo
- **hvis du er allergisk over for ustekinumab** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Uzpruvo (angivet i afsnit 6).
- **hvis du har en aktiv infektion**, som din læge anser for at være betydningsfuld.

Hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Uzpruvo.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Uzpruvo. Lægen vil tjekke dit helbred før hver behandling. Sørg for at fortælle lægen om enhver sygdom, du måtte have, før hver behandling. Kontakt også lægen, hvis du for nylig har været i nærheden af en person, der kunne have tuberkulose. Lægen vil så undersøge dig og teste dig for tuberkulose, før du får Uzpruvo. Hvis din læge mener, at du har risiko for at få tuberkulose, kan du få lægemidler til at behandle det.

Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger
Uzpruvo kan give alvorlige bivirkninger, der kan omfatte allergiske reaktioner og infektioner. Vær opmærksom på visse tegn på sygdom, mens du bruger Uzpruvo. Se listen over alle disse bivirkninger under " Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

Kontakt lægen, før du bruger Uzpruvo:
- **Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion** på Uzpruvo. Er du i tvivl, så spørg din læge.
- **Hvis du har haft kræft.** Immunsuppressiva som Uzpruvo svækker dele af immunsystemet. Dette kan øge risikoen for kræft.
- **Hvis du er blevet behandlet for psoriasis med andre biologiske lægemidler (et lægemiddel, der er fremstillet ud fra en biologisk kilde, og som normalt gives som en indsprøjtning) –** kan risikoen for kræft være forhøjet.
- **Hvis du har eller for nylig har haft en infektion.**
- **Hvis du har fået nye skader i huden eller forandringer** i områder med psoriasis eller på normal hud.
- **Hvis du får anden behandling for psoriasis og/eller psoriasisartrit** – såsom et andet immunsuppressivum eller lysbehandling (når kroppen behandles med en type ultraviolet (UV)

lys). Disse behandlinger kan også svække dele af immunsystemet. Samtidig brug af disse behandlinger og Uzpruvo er ikke undersøgt. Det er muligt, at det øger risikoen for sygdomme, der forbindes med et svækket immunsystem.
- **Hvis du får eller tidligere har fået injektionsbehandling mod allergi** – det vides ikke, om Uzpruvo kan påvirke disse behandlinger.
- **Hvis du er over 65 år** – i så fald kan du være mere tilbøjelig til at få infektioner.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Uzpruvo, hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

Visse patienter har oplevet lupus-lignende reaktioner, herunder kutan lupus eller lupus-lignende syndrom, under behandlingen med ustekinumab. Tal straks med din læge, hvis du oplever et rødt, hævet, skællende udslæt, sommetider med en mørkere kant, i områder af huden, der er udsat for sollys, eller hvis du samtidig har ledsmerter.

Hjerteanfald og stroke
Hjerteanfald og stroke har været set i forsøg med patienter med psoriasis, som blev behandlet med ustekinumab. Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine risikofaktorer for hjertesygdom og stroke for at sikre, at disse behandles på passende vis. Du skal øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis du oplever smerter i brystet, kraftesløshed eller en unormal fornemmelse i den ene side af kroppen, asymmetrisk ansigt eller tale- eller synsforstyrrelser.

Børn og unge
Det frarådes at give Uzpruvo til børn under 6 år med psoriasis, til børn under 2 år med Crohns sygdom eller børn under 18 år med psoriasisartrit eller colitis ulcerosa, da det ikke er undersøgt hos disse aldersgrupper.

Brug af anden lægemidler eller vacciner sammen med Uzpruvo
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet:
- Hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination. Visse typer vaccine (levende vacciner) må ikke gives, mens du er i behandling med Uzpruvo.
- Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, skal du fortælle dit barns læge om din behandling med Uzpruvo, før barnet bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose). Levende vacciner frarådes til dit barn i de første tolv måneder efter fødslen, hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

Graviditet og amning
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Der er ikke set en øget risiko for fødselsdefekter hos børn, der har været udsat for ustekinumab i livmoderen. Der er dog begrænset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinder. Det er derfor bedst at lade være med at bruge Uzpruvo under graviditet.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Uzpruvo og i mindst 15 uger efter den sidste behandling med Uzpruvo.
- Ustekinumab kan blive overført til det ufødte barn via moderkagen. Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion.
- Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til dit barns læger og andet sundhedspersonale, før barnet bliver vaccineret. Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, frarådes det, at dit barn bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose) i de tolv seks måneder efter fødslen, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

- Ustekinumab kan passere over i modermælken i meget små mængder. Tal med din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med din læge skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Uzpruvo – du må ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Ustekinumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Uzpruvo indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Uzpruvo

Uzpruvo er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge med erfaring i at behandle de sygdomme som Uzpruvo er beregnet til.

Brug altid Uzpruvo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Tal med lægen om, hvornår du skal have dine injektioner og opfølgende kontrol.

Hvor meget Uzpruvo skal du have
Lægen beslutter, hvor meget Uzpruvo du har brug for og i hvor lang tid.

Voksne på 18 år og derover
Psoriasis og/eller psoriasisartrit
- Den anbefalede startdosis er 45 mg Uzpruvo. Patienter, som vejer mere end 100 kilogram (kg), kan starte på en dosis på 90 mg i stedet for 45 mg.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 12. uge. De efterfølgende doser er sædvanligvis de samme som startdosen.

Crohns sygdom eller colitis ulcerosa
- Under behandlingen gives den første dosis på ca. 6 mg/kg Uzpruvo af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis få du den næste dosis på 90 mg Uzpruvo efter 8 uger og derefter hver 12. uge som en injektion under huden ('subkutant').
- Efter den første injektion under huden vil visse patienter muligvis få 90 mg Uzpruvo hver 8. uge. Din læge beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Børn og unge på 6 år og derover
Psoriasis
- Lægen vil fastlægge den rigtige dosis til dig, herunder den mængde (det volumen) af Uzpruvo, der skal injiceres for at give den rigtige dosis. Den rigtige dosis til dig afhænger af din kropsvægt på det tidspunkt, hvor den enkelte dosis gives.
- Der findes et 45 mg hætteglas, til børn der har behov for mindre end den fulde dosis på 45 mg.
- Hvis du vejer under 60 kg, er den anbefalede dosis 0,75 mg Uzpruvo pr. kg kropsvægt.
- Hvis du vejer mellem 60 kg og 100 kg, er den anbefalede dosis 45 mg Uzpruvo.
- Hvis du vejer over 100 kg, er den anbefalede dosis 90 mg Uzpruvo.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og derefter hver 12. uge.

Børn som vejer under 40 kg
Crohns sygdom
- Lægen vil fastlægge den anbefalede intravenøse dosis til dig ud fra din legemsoverflade (BSA). Du vil få denne dosis af lægen gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis vil lægen fastlægge den næste dosis ud fra din BSA. Du vil få denne dosis Uzpruvo efter 8 uger og og dernæst hver 12. uge som en indsprøjtning under huden

('subkutant').
- Efter den første indsprøjtning under huden vil du muligvis få Uzpruvo hver 8. uge eller hver 4. uge. Lægen beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Børn, som vejer mindst 40 kg
Crohns sygdom
- Du vil få den første dosis på ca. 6 mg/kg Uzpruvo af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis skal du have den næste dosis på 90 mg Uzpruvo som en injektion under huden (subkutant) 8 uger senere og derefter hver 12. uge.
- Efter den første injektion under huden vil visse patienter muligvis få 90 mg Uzpruvo hver 8. uge eller hver 4 uge. Din læge beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Sådan får du Uzpruvo
- Uzpruvo gives som indsprøjtning (injektion) under huden (subkutant). I begyndelsen af behandlingen kan Uzpruvo indsprøjtes (injiceres) af en læge eller sygeplejerske.
- Du og din læge kan beslutte, at du selv injicerer Uzpruvo. I så fald vil du få undervisning i, hvordan du skal gøre dette.
- Nærmere instruktioner i at give Uzpruvo finder du under "Vejledning i injektion" sidst i denne indlægsseddel.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion.

Hvis du har brugt for meget Uzpruvo
Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har brugt eller fået for meget Uzpruvo. Tag æsken med, selv hvis den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Uzpruvo
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du glemmer en dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Uzpruvo
Det er ikke farligt at holde op med at bruge Uzpruvo. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer dog komme tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger
Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der kan kræve omgående behandling.

Allergiske reaktioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen eller skadestue, hvis du bemærker nogle af følgende tegn.
- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi) er sjældne hos personer, der bruger ustekinumab (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere). Tegnene omfatter:
  - besvær med at trække vejret eller synke
  - lavt blodtryk, som kan give svimmelhed eller omtågethed
  - hævelser i ansigt, læber, mund eller svælg.
- Almindelige tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt og nældefeber (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

I sjældne tilfælde er der blevet indberettet allergiske lungereaktioner og lungebetændelse hos patienter, der fik ustekinumab. Kontakt straks lægen, hvis du får symptomer som for eksempel hoste, åndenød og feber.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, vil lægen måske beslutte, at du ikke må få Uzpruvo igen.

Infektioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogle af følgende tegn.
- Næse- og halsinfektioner og forkølelser er almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere).
- Brystinfektioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Betændelse i vævet under huden (cellulitis) er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Helvedesild (et smertefuldt udslæt med blærer) er ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

Uzpruvo kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Nogle infektioner kan blive alvorlige og kan omfatte infektioner, der skyldes virusser, svampe, bakterier (herunder tuberkulose) eller parasitter, herunder infektioner, som hovedsagelig forekommer hos personer med svækket immunforsvar (opportunistiske infektioner). Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i hjerne (encephalitis, meningitis), lunger og øjne hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab.

Vær opmærksom på tegn på infektion, når du bruger Uzpruvo. De kan omfatte:
- feber, influenzalignende symptomer, nattesved, vægttab
- træthedsfølelse, kortåndethed, vedvarende hoste
- varm, rød eller smertefuld hud eller et smertefuldt udslæt med blærer
- svien ved vandladning
- diarré
- synsforstyrrelser eller synstab
- hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme eller forvirring.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af disse tegn på infektion. De kan være tegn på infektioner som brystinfektioner, hudinfektioner, helvedesild eller opportunistiske infektioner, som kan medføre alvorlige komplikationer. Fortæl det til lægen, hvis du får en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage. Din læge kan beslutte, at du ikke må få Uzpruvo, før infektionen er væk. Fortæl også din læge, hvis du har åbne rifter eller sår, da der kan gå betændelse i dem.

Hudafskalning – øget rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen kan være symptomer på sygdommene erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis, som er alvorlige hudsygdomme. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker et af disse tegn.

Andre bivirkninger

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)
- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kløe
- Ryg-, muskel- eller ledsmerter
- Ondt i halsen
- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Bihulebetændelse

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Infektion i tænderne
- Svampeinfektion i skeden

- Depression
- Tilstoppet næse
- Blødning, blå mærker, hård hud, hævelser og kløe på injektionsstedet
- Følelse af svaghed
- Hængende øjenlåg og slappe muskler i den ene side af ansigtet (ansigtslammelse eller Bells parese), sædvanligvis forbigående.
- Forandringer i psoriasis med rødme og nye bittesmå gule eller hvide blærer i huden, somme tider med feber (pustuløs psoriasis)
- Hudafskalning (hudeksfoliation)
- Acne

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere)
- Rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen, som kan klø eller gøre ondt (eksfoliativ dermatitis). Somme tider udvikles der lignende symptomer som en naturlig ændring i symptomerne på psoriasis (erytroderm psoriasis).
- Betændelse i små blodkar, hvilket kan føre til et hududslæt med små røde eller lilla knopper, feber eller ledsmerter (vaskulitis).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 brugere)
- Blærer på huden, som kan være røde, kløende og smertefulde (bulløs pemphigoid)
- Kutan lupus eller lupus-lignende syndrom (rødt, hævet, skællende udslæt på områder af huden, der er udsat for sollys, eventuelt med samtidige ledsmerter)

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte det mod lys.
- Før administration skal Uzpruvo have lov til at stå for at få stuetemperatur (ca. en halv time).
- Hvis det er nødvendigt, kan den enkelte fyldte Uzpruvo-injektionssprøjte også opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i en enkelt periode på maksimalt 30 dage i den oprindelige karton for at beskytte mod lys. Når den tages ud af køleskabet, anfør den dato, hvor den skal kasseres, i felterne på den ydre karton. Datoen, hvor sprøjten skal kasseres, må ikke være senere end den oprindelige udløbsdato, der er trykt på kartonen. Når en sprøjte har været opbevaret ved stuetemperatur (op til 30 °C), må den ikke anbringes i køleskabet igen. Kasser sprøjten, hvis den ikke bruges inden for 30 dage ved opbevaring ved stuetemperatur, eller hvis den oprindelige udløbsdato er nået, afhængigt af hvilken dato, der kommer først.
- Ryst ikke den fyldte Uzpruvo-injektionssprøjte. Langvarig, voldsom rysten kan ødelægge lægemidlet.

Brug ikke Uzpruvo
- efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis væsken er misfarvet, uklar, eller der flyder fremmedlegemer i den (se afsnit 6 "Udseende og pakningsstørrelser").
- hvis du ved eller tror, at Uzpruvo er blevet udsat for ekstreme temperaturer ved en fejltagelse (f.eks. frost eller varme).
- hvis produktet er blevet rystet voldsomt.

Uzpruvo er kun til engangsbrug. Eventuelt ikke anvendt lægemiddel, der er tilbage i sprøjten, skal bortskaffes. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Uzpruvo indeholder:
- Aktivt stof: Ustekinumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser
Uzpruvo er en klar, farveløs til svagt gul og praktisk talt fri for synlige partikler, opløsning til injektion. Den udleveres i en karton, der indeholder 1 enkeltdosis i en 1 ml fyldt injektionssprøjte af glas. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injektionsvæske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Fremstillere
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626
Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111
Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030
Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926
Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747
Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008
Tel: +49 61016030
Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000
Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802
España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889
France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686
Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111
Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777
Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030
Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371
Κύπρος
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802
Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404
Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850
Polska
STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920
Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870
România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640
Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710
Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933
Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888
Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre kilder til information
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: https://www.ema.europa.eu.

Detaljerede oplysninger om dette lægemiddel, herunder en video om, hvordan du bruger den fyldte sprøjte, er tilgængelig ved at scanne QR-koden inkluderet nedenfor eller den ydre karton med en smartphone. De samme oplysninger er også tilgængelige på følgende URL:
"https://www.uzpruvopatients.com"
QR-kode medfølger

Vejledning i injektion

BRUGSANVISNING
Uzpruvo 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ustekinumab
til subkutan brug

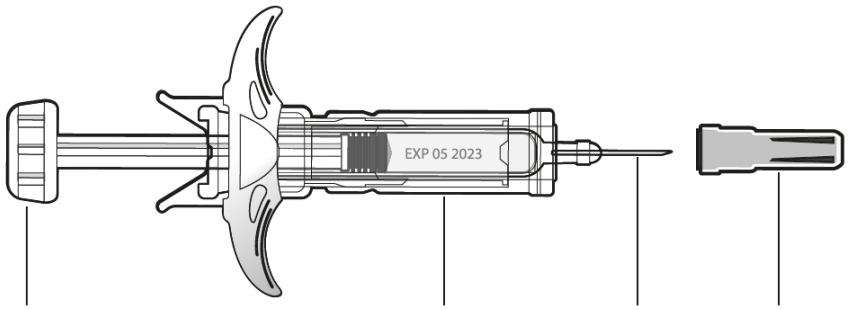
Læs denne brugsanvisning omhyggeligt, før du bruger Uzpruvo injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Ved starten af behandlingen vil din læge hjælpe dig med din første injektion. Du og din læge kan dog beslutte, at du selv må injicere Uzpruvo. Hvis dette sker, vil du blive trænet i, hvordan du injicerer Uzpruvo. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål om at give dig selv en injektion.

Vigtig information:
- Kun til subkutan brug
- Bland ikke Uzpruvo med andre væsker til injektion
- Ryst ikke Uzpruvo fyldte sprøjter. Dette skyldes, at rysten kan beskadige dettte lægemiddel. Brug ikke dettte lægemiddel, hvis den er blevet rystet kraftigt. Få en ny fyldt sprøjte.

Tjek den fyldte sprøjte(r) for at sikre dig:
- antallet af fyldte sprøjter og styrken er korrekt
  - Hvis din dosis er 45 mg, vil du få en 45 mg fyldt injektionssprøjte med Uzpruvo
  - Hvis din dosis er 90 mg, får du to 45 mg fyldte sprøjter med Uzpruvo, og du skal give dig selv to injektioner. Vælg to forskellige steder for disse injektioner (f.eks. den ene injektion i højre lår og den anden injektion i venstre lår), og giv injektionerne lige efter hinanden
- det er det rigtige lægemiddel
- den ikke har passeret sin udløbsdato
- den fyldte sprøjte ikke er beskadiget
- opløsningen i den fyldte sprøjte er klar og farveløs til svagt gul og praktisk talt fri for synlige partikler
- opløsningen i den fyldte sprøjte er ikke frosset
- Før administration skal Uzpruvo have lov til at stå for at få stuetemperatur (ca. en halv time)

Figur 1 viser, hvordan den fyldte Uzpruvo-sprøjte ser ud

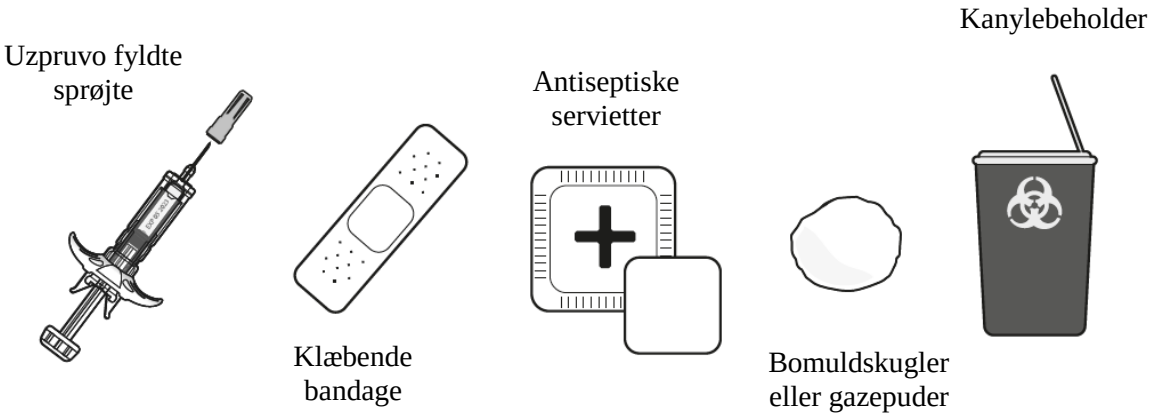


Figur 1

1. Forbered materialerne
Saml de materialer, du skal bruge for at forberede og give din injektion. Du får brug for:
- Antiseptiske servietter
- Bomuldskugler eller gazepuder
- Klæbende bandage

- Din ordinerede dosis Uzpruvo (se figur 1)
- Kanylebeholderen (medfølger ikke). Se figur 2

Saml alt det, du har brug for, og læg det ud på en ren overflade.

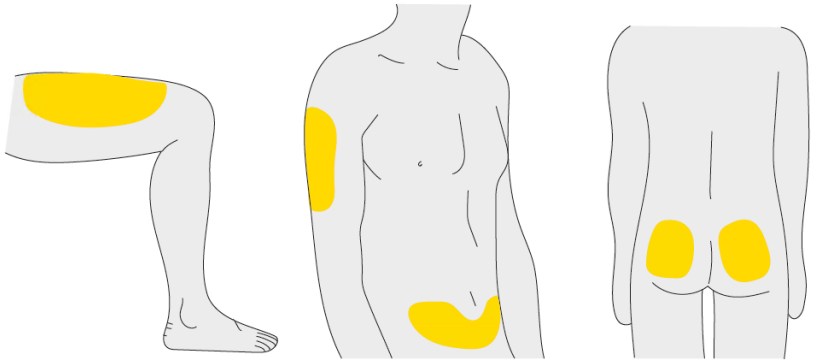


Figur 2

2. Vælg og klargør injektionsstedet:

Vælg et injektionssted (se figur 3)

- Uzpruvo gives som injektion under huden (subkutant)
- Vælg et injektionssted. Gode steder til injektionen er overlåret eller omkring maven mindst 5 cm væk fra navlen
- Hvis en pårørende giver dig injektionen, kan det bagsiden af overarmene eller balderne også bruges (se figur 3)
- Brug et andet injektionssted for hver injektion. Giv ikke en injektion i et område af huden, der er ømt, forslået, rødt eller hårdt



Områder som er markeret med gult, anbefales som injektionssted

Figur 3

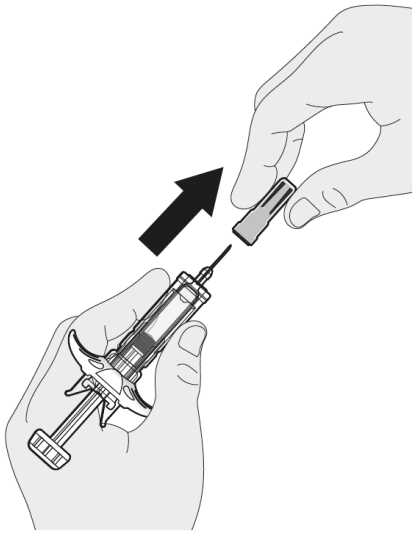
Forbered injektionsstedet

- Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand
- Aftør huden med den antiseptiske serviet, hvor du planlægger at give din injektion
- Rør ikke ved dette område igen, før du giver injektionen. Lad din hud tørre før injektion
- Luft eller blæs ikke på det rene område
- Injicer ikke gennem tøjet

3. Fjern nålebeskyttelsehætten (se figur 4):

- Fjern nålebeskyttelsen, når du er klar til at injicere Uzpruvo

- Rør ikke ved nålen, mens du fjerner nåledækslet
- Hold den fyldte sprøjte med den ene hånd, og træk nålebeskyttelseshætten lige af (se figur 4)
- Læg nålebeskyttelseshætten i skraldespanden. Genbrug ikke nålebeskyttelseshætten
- Du kan også se en dråbe væske for enden af nålen. Dette er normalt
- Rør ikke ved nålen, og lad den ikke røre ved noget
- Injicer dosis straks efter fjernelse af nålebeskyttelseshætten

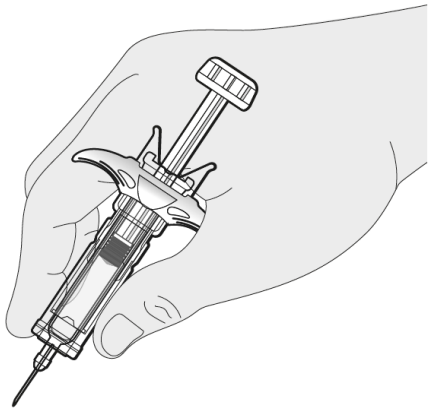


Figur 4

4. Injicer dosis:

Tag fat i sprøjten:

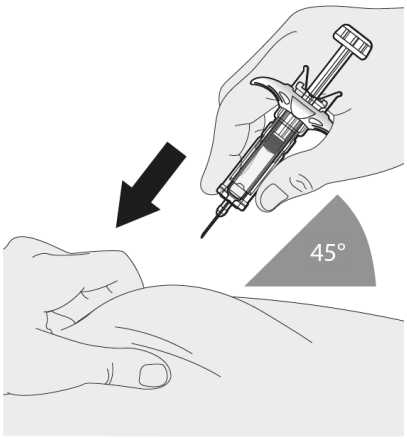
- Hold den fyldte sprøjte med den ene hånd mellem tommelfingeren og pegefingeren (se figur 5)
- Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis den tabes uden nålebeskyttelseshætten er på. Hvis dette sker, skal du kontakte din læge eller apotek for instruktioner
- Træk ikke tilbage i stemplet på noget tidspunkt.



Figur 5

Klem huden sammen og indsæt nål:

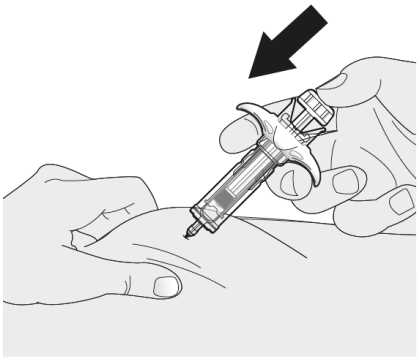
- Brug den anden hånd til forsigtigt at klemme det rengjorte hud. Hold fast
- Brug en hurtig, pillignende bevægelse til at indsætte nålen i den klemte hud i en vinkel på ca. 45 grader (se figur 6)



Figur 6

Injicer lægemidlet:

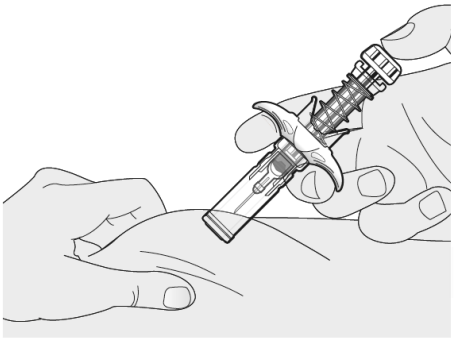
- Injicer al lægemidlet ved at bruge din tommelfinger til at skubbe stemplet helt ind, indtil den fyldte sprøjte er tom (se figur 7)



Figur 7

Lad nålen trække sig tilbage:

- Når stemplet er trykket så langt ind, som det kan, fortsæt da med at holde trykket på stempelhovedet, tag nålen ud og slip huden
- Fjern langsomt tommelfingeren fra stempelhovedet. Stemplet vil bevæge sig opad med din finger og trække nålen tilbage i nålebeskyttelsesafskærmningen (se figur 8)

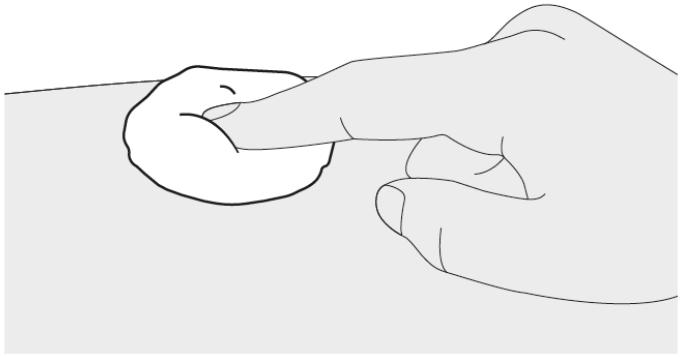


Figur 8

5. Efter injektionen:

- Efter at have afsluttet injektionen, skal du trykke en vatrondel eller gaze på huden på injektionsstedet i et par sekunder efter injektionen (se figur 9)

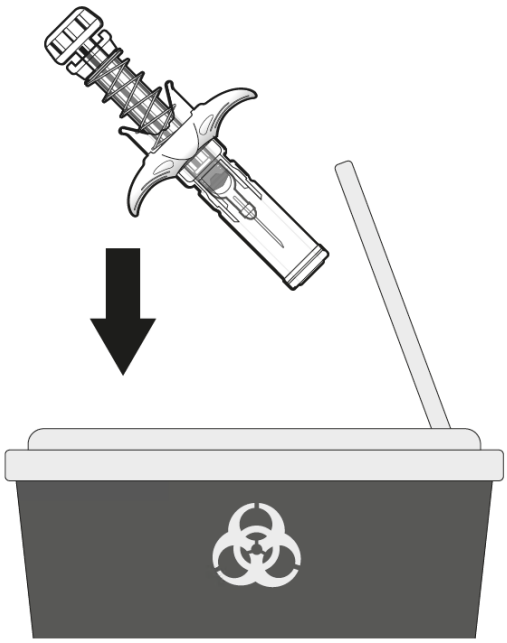
- Der kan være en let blødning på injektionsstedet. Dette er normalt
- Gnid ikke huden på injektionsstedet
- Du kan dække injektionsstedet med en lille selvklæbende bandage, hvis det er nødvendigt



Figur 9

6. Bortskaffelse:

- Anbring de brugte sprøjter i en punktérfri beholder, som er beregnet til bortskaffelse af skarpe genstande med det samme efter brug i henhold til dine lokale regler. Smid ikke (bortskaf) løse sprøjter i dit husholdningsaffald (se figur 10)
- Bortskaf de antiseptiske servietter, vat eller gazepude og emballage i dit affald
- Genbrug aldrig en sprøjte af hensyn til din sikkerhed og sundhed og for andres sikkerhed



Figur 10

Indlægsseddel: Information til brugeren

Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ustekinumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager lægemiddel. Forældre eller omsorgspersoner, som skal give Uzpruvo til et barn, skal læse indlægssedlen grundigt.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedlen. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Uzpruvo
3. Sådan skal du bruge Uzpruvo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning
Uzpruvo indeholder det aktive stof ustekinumab, et antistof, der er fremstillet ud fra en enkelt klonet celle (monoklonalt). Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender og bindes specifikt til visse proteiner i kroppen.

Uzpruvo tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes immunsuppressiva. Disse lægemidler virker ved at svække dele af immunsystemet.

Anvendelse
Uzpruvo bruges til at behandle følgende betændelseslignende tilstande:
- Plaque-psoriasis hos voksne og børn på 6 år og derover
- Psoriasisartrit hos voksne
- Moderat til svær Crohns sygdom hos voksne og hos børn,på 2 år og derover
- Moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne

Plaque-psoriasis
Plaque-psoriasis er en hudsygdom, der giver en betændelseslignende tilstand (inflammation) i huden og neglene. Uzpruvo mindsker inflammationen og andre tegn på sygdommen.

Uzpruvo bruges til voksne med moderat til svær plaque-psoriasis, der ikke kan bruge ciclosporin, methotrexat eller lysbehandling, eller i tilfælde, hvor disse behandlinger ikke virker.

Uzpruvo bruges til børn og unge på 6 år og derover med moderat til svær plaque-psoriasis, som ikke tåler lysbehandling eller andre systemiske behandlinger, eller for hvem disse behandlinger ikke virker.

Psoriasisartrit
Psoriasisartrit er en betændelseslignende tilstand i leddene, der sædvanligvis ledsages af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke opnår tilstrækkelig virkning af disse lægemidler, kan du få Uzpruvo:
- for at reducere symptomerne på sygdommen
- for at forbedre din fysiske funktion
- for at forhale ledskader.

Crohns sygdom
Crohns sygdom er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Uzpruvo for at reducere symptomerne på din sygdom.

Colitis ulcerosa
Colitis ulcerosa er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Uzpruvo for at reducere symptomerne på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Uzpruvo

Brug ikke Uzpruvo
- **hvis du er allergisk over for ustekinumab** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Uzpruvo (angivet i afsnit 6).
- **hvis du har en aktiv infektion**, som din læge anser for at være betydningsfuld.

Hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Uzpruvo.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Uzpruvo. Lægen vil tjekke dit helbred før hver behandling. Sørg for at fortælle lægen om enhver sygdom, du måtte have, før hver behandling. Kontakt også lægen, hvis du for nylig har været i nærheden af en person, der kunne have tuberkulose. Lægen vil så undersøge dig og teste dig for tuberkulose, før du får Uzpruvo. Hvis din læge mener, at du har risiko for at få tuberkulose, kan du få lægemidler til at behandle det.

Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger
Uzpruvo kan give alvorlige bivirkninger, der kan omfatte allergiske reaktioner og infektioner. Vær opmærksom på visse tegn på sygdom, mens du bruger Uzpruvo. Se listen over alle disse bivirkninger under " Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

Kontakt lægen, før du bruger Uzpruvo:
- **Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion** på Uzpruvo. Er du i tvivl, så spørg din læge.
- **Hvis du har haft kræft.** Immunsuppressiva som Uzpruvo svækker dele af immunsystemet. Dette kan øge risikoen for kræft.
- **Hvis du er blevet behandlet for psoriasis med andre biologiske lægemidler (et lægemiddel, der er fremstillet ud fra en biologisk kilde, og som normalt gives som en indsprøjtning) –** kan risikoen for kræft være forhøjet.
- **Hvis du har eller for nylig har haft en infektion.**
- **Hvis du har fået nye skader i huden eller forandringer** i områder med psoriasis eller på normal hud.
- **Hvis du får anden behandling for psoriasis og/eller psoriasisartrit** – såsom et andet immunsuppressivum eller lysbehandling (når kroppen behandles med en type ultraviolet (UV) lys). Disse behandlinger kan også svække dele af immunsystemet. Samtidig brug af disse

behandlinger og Uzpruvo er ikke undersøgt. Det er muligt, at det øger risikoen for sygdomme, der forbindes med et svækket immunsystem.
- **Hvis du får eller tidligere har fået injektionsbehandling mod allergi** – det vides ikke, om Uzpruvo kan påvirke disse behandlinger.
- **Hvis du er over 65 år** – i så fald kan du være mere tilbøjelig til at få infektioner.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Uzpruvo, hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

Visse patienter har oplevet lupus-lignende reaktioner, herunder kutan lupus eller lupus-lignende syndrom, under behandlingen med ustekinumab. Tal straks med din læge, hvis du oplever et rødt, hævet, skællende udslæt, sommetider med en mørkere kant, i områder af huden, der er udsat for sollys, eller hvis du samtidig har ledsmerter.

Hjerteanfald og stroke
Hjerteanfald og stroke har været set i forsøg med patienter med psoriasis, som blev behandlet med ustekinumab. Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine risikofaktorer for hjertesygdom og stroke for at sikre, at disse behandles på passende vis. Du skal øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis du oplever smerter i brystet, kraftesløshed eller en unormal fornemmelse i den ene side af kroppen, asymmetrisk ansigt eller tale- eller synsforstyrrelser.

Børn og unge
Det frarådes at give Uzpruvo til børn under 6 år med psoriasis, til børn under 2 år med Crohns sygdom eller børn under 18 år med psoriasisartrit eller colitis ulcerosa, da det ikke er undersøgt hos disse aldersgrupper.

Brug af andre lægemidler eller vacciner sammen med Uzpruvo
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet:
- Hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination. Visse typer vaccine (levende vacciner) må ikke gives, mens du er i behandling med Uzpruvo.
- Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, skal du fortælle dit barns læge om din behandling med Uzpruvo, før barnet bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose). Levende vacciner frarådes til dit barn i de første tolv måneder efter fødslen, hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

Graviditet og amning
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Der er ikke set en øget risiko for fødselsdefekter hos børn, der har været udsat for ustekinumab i livmoderen. Der er dog begrænset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinder. Det er derfor bedst at lade være med at bruge Uzpruvo under graviditet.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Uzpruvo og i mindst 15 uger efter den sidste behandling med Uzpruvo.
- Ustekinumab kan blive overført til det ufødte barn via moderkagen. Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion.
- Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til dit barns læger og andet sundhedspersonale, før barnet bliver vaccineret. Hvis du har fået Uzpruvo, mens du var gravid, frarådes det, at dit barn bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose) i de første tolv måneder efter fødslen, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

- Ustekinumab kan passere over i modermælken i meget små mængder. Tal med din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med din læge skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Uzpruvo – du må ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Ustekinumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Uzpruvo indeholder polysorbat 80
Dette lægemiddel indeholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Uzpruvo

Uzpruvo er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge med erfaring i at behandle de sygdomme som Uzpruvo er beregnet til.

Brug altid Uzpruvo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Tal med lægen om, hvornår du skal have dine injektioner og opfølgende kontrol.

Hvor meget Uzpruvo skal du have
Lægen beslutter, hvor meget Uzpruvo du har brug for og i hvor lang tid.

Voksne på 18 år og derover
Psoriasis og/eller psoriasisartrit
- Den anbefalede startdosis er 45 mg Uzpruvo. Patienter, som vejer mere end 100 kilogram (kg), kan starte på en dosis på 90 mg i stedet for 45 mg.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 12. uge. De efterfølgende doser er sædvanligvis de samme som startdosen.

Crohns sygdom eller colitis ulcerosa
- Under behandlingen gives den første dosis på ca. 6 mg/kg Uzpruvo af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis få du den næste dosis på 90 mg Uzpruvo efter 8 uger og derefter hver 12. uge som en injektion under huden ('subkutant').
- Efter den første injektion under huden vil visse patienter muligvis få 90 mg Uzpruvo hver 8. uge. Din læge beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Børn og unge på 6 år og derover
Psoriasis
- Lægen vil fastlægge den rigtige dosis til dig, herunder den mængde (det volumen) af Uzpruvo, der skal injiceres for at give den rigtige dosis. Den rigtige dosis til dig afhænger af din kropsvægt på det tidspunkt, hvor den enkelte dosis gives.
- Der findes et 45 mg hætteglas, til børn der har behov for mindre end den fulde dosis på 45 mg.
- Hvis du vejer under 60 kg, er den anbefalede dosis 0,75 mg Uzpruvo pr. kg kropsvægt.
- Hvis du vejer mellem 60 kg og 100 kg, er den anbefalede dosis 45 mg Uzpruvo. Hvis du vejer over 100 kg, er den anbefalede dosis 90 mg Uzpruvo.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og derefter hver 12. uge.

Børn som vejer under 40 kg
Crohns sygdom
- Lægen vil fastlægge den anbefalede intravenøse dosis til dig ud fra din legemsoverflade (BSA). Du vil få denne dosis af lægen gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis vil lægen fastlægge den næste dosis ud fra din BSA. Du vil få denne dosis Uzpruvo efter 8 uger og derefter hver 12. uge som en indsprøjtning under huden ('subkutant').
- Efter den første indsprøjtning under huden vil du muligvis få Uzpruvo hver 8. uge eller hver 4. uge. Lægen beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Børn, som vejer mindst 40 kg
Crohns sygdom
- Du vil få den første dosis på ca. 6 mg/kg Uzpruvo af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis skal du have den næste dosis på 90 mg Uzpruvo som en injektion under huden (subkutant) 8 uger senere og derefter hver 12. uge.
- Efter den første injektion under huden vil visse patienter muligvis få 90 mg Uzpruvo hver 8. uge eller hver 4. uge. Din læge beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

Sådan får du Uzpruvo
- Uzpruvo gives som indsprøjtning (injektion) under huden (subkutant). I begyndelsen af behandlingen kan Uzpruvo indsprøjtes (injiceres) af en læge eller sygeplejerske.
- Du og din læge kan beslutte, at du selv injicerer Uzpruvo. I så fald vil du få undervisning i, hvordan du skal gøre dette.
- Nærmere instruktioner i at give Uzpruvo finder du under "Vejledning i injektion" sidst i denne indlægsseddel.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion.

Hvis du har brugt for meget Uzpruvo
Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har brugt eller fået for meget Uzpruvo. Tag æsken med, selv hvis den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Uzpruvo
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du glemmer en dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Uzpruvo
Det er ikke farligt at holde op med at bruge Uzpruvo. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer dog komme tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger
Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der kan kræve omgående behandling.

Allergiske reaktioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen eller skadestue, hvis du bemærker nogle af følgende tegn.
- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi) er sjældne hos personer, der bruger ustekinumab (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere). Tegnene omfatter:
  - besvær med at trække vejret eller synke
  - lavt blodtryk, som kan give svimmelhed eller omtågethed
  - hævelser i ansigt, læber, mund eller svælg.
- Almindelige tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt og nældefeber (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

I sjældne tilfælde er der blevet indberettet allergiske lungereaktioner og lungebetændelse hos patienter, der fik ustekinumab. Kontakt straks lægen, hvis du får symptomer som for eksempel hoste, åndenød og feber.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, vil lægen måske beslutte, at du ikke må få Uzpruvo igen.

Infektioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogle af følgende tegn.
- Næse- og halsinfektioner og forkølelser er almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere).
- Brystinfektioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Betændelse i vævet under huden (cellulitis) er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Helvedesild (et smertefuldt udslæt med blærer) er ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

Uzpruvo kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Nogle infektioner kan blive alvorlige og kan omfatte infektioner, der skyldes virusser, svampe, bakterier (herunder tuberkulose) eller parasitter, herunder infektioner, som hovedsagelig forekommer hos personer med svækket immunforsvar (opportunistiske infektioner). Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i hjerne (encephalitis, meningitis), lunger og øjne hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab.

Vær opmærksom på tegn på infektion, når du bruger Uzpruvo. De kan omfatte:
- feber, influenzalignende symptomer, nattesved, vægttab
- træthedsfølelse, kortåndethed, vedvarende hoste
- varm, rød eller smertefuld hud eller et smertefuldt udslæt med blærer
- svien ved vandladning
- diarré
- synsforstyrrelser eller synstab
- hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme eller forvirring.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af disse tegn på infektion. De kan være tegn på infektioner som brystinfektioner, hudinfektioner, helvedesild eller opportunistiske infektioner, som kan medføre alvorlige komplikationer. Fortæl det til lægen, hvis du får en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage. Din læge kan beslutte, at du ikke må få Uzpruvo, før infektionen er væk. Fortæl også din læge, hvis du har åbne rifter eller sår, da der kan gå betændelse i dem.

Hudafskalning – øget rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen kan være symptomer på sygdommene erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis, som er alvorlige hudsygdomme. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker et af disse tegn.

Andre bivirkninger

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):
- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kløe
- Ryg-, muskel- eller ledsmerter
- Ondt i halsen
- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Bihulebetændelse

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
- Infektion i tænderne
- Svampeinfektion i skeden
- Depression

- Tilstoppet næse
- Blødning, blå mærker, hård hud, hævelser og kløe på injektionsstedet
- Følelse af svaghed
- Hængende øjenlåg og slappe muskler i den ene side af ansigtet (ansigtslammelse eller Bells parese), sædvanligvis forbigående.
- Forandringer i psoriasis med rødme og nye bittesmå gule eller hvide blærer i huden, somme tider med feber (pustuløs psoriasis)
- Hudafskalning (hudeksfoliation)
- Acne

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):
- Rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen, som kan klø eller gøre ondt (eksfoliativ dermatitis). Somme tider udvikles der lignende symptomer som en naturlig ændring i symptomerne på psoriasis (erytroderm psoriasis).
- Betændelse i små blodkar, hvilket kan føre til et hududslæt med små røde eller lilla knopper, feber eller ledsmerter (vaskulitis).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 brugere):
- Blærer på huden, som kan være røde, kløende og smertefulde (bulløs pemphigoid).
- Kutan lupus eller lupus-lignende syndrom (rødt, hævet, skællende udslæt på områder af huden, der er udsat for sollys, eventuelt med samtidige ledsmerter).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte det mod lys.
- Før administration skal Uzpruvo have lov til at stå for at få stuetemperatur (ca. en halv time).
- Hvis det er nødvendigt, kan den enkelte fyldte Uzpruvo-injektionssprøjte også opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i en enkelt periode på maksimalt 30 dage i den oprindelige karton for at beskytte mod lys. Når den fyldte sprøjte tages ud af køleskabet, anfør den dato, hvor den skal kasseres, i felterne på den ydre karton. Datoen, hvor sprøjten skal kasseres, må ikke være senere end den oprindelige udløbsdato, der er trykt på kartonen. Når en sprøjte har været opbevaret ved stuetemperatur (op til 30 °C), må den ikke anbringes i køleskabet igen. Kasser sprøjten, hvis den ikke bruges inden for 30 dage ved opbevaring ved stuetemperatur, eller hvis den oprindelige udløbsdato er nået, afhængigt af hvilken dato, der kommer først
- Ryst ikke den fyldte Uzpruvo-injektionssprøjte. Langvarig, voldsom rysten kan ødelægge lægemidlet.

Brug ikke Uzpruvo
- efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis væsken er misfarvet, uklar, eller der flyder store partikler i den (se afsnit 6 "Udseende og pakningsstørrelser").
- hvis du ved eller tror, at Uzpruvo er blevet udsat for ekstreme temperaturer ved en fejltagelse (f.eks. frost eller varme).
- hvis produktet er blevet rystet voldsomt.

Uzpruvo er kun til engangsbrug. Eventuelt ikke anvendt lægemiddel, der er tilbage i sprøjten, skal bortskaffes. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Uzpruvo indeholder:
- Aktivt stof: Ustekinumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid, polysorbat 80 (E433), saccharose, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser
Uzpruvo opløsning til injektion er en klar, farveløs til svagt gul og praktisk talt fri for synlige partikler. Den udleveres i en karton, der indeholder 1 eller 2 enkelt-doser i en 1 ml fyldt injektionssprøjte(r) af glas. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml injektionsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Fremstillere
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626
Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111
Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030
Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926
Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747
Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008
Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153
Ελλάδα
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802
España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889
France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686
Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111
Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777
Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030
Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371
Κύπρος
DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802
Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404
Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850
Polska
STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920
Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870
România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640
Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710
Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933
Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888
Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: https://www.ema.europa.eu.

Detaljerede oplysninger om dette lægemiddel, herunder en video om, hvordan du bruger den fyldte sprøjte, er tilgængelig ved at scanne QR-koden inkluderet nedenfor eller den ydre karton med en smartphone. De samme oplysninger er også tilgængelige på følgende URL: uzpruvopatients.com
QR-kode medfølger

Vejledning i injektion

BRUGSANVISNING
Uzpruvo 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ustekinumab
til subkutan brug

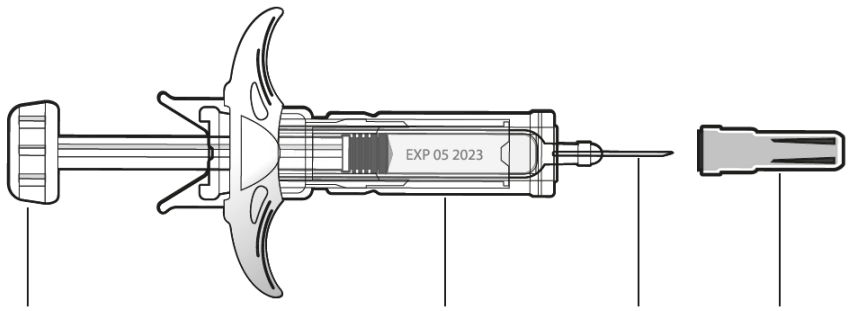
Læs denne brugsanvisning omhyggeligt, før du bruger Uzpruvo injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Ved starten af behandlingen vil din læge hjælpe dig med din første injektion. Du og din læge kan dog beslutte, at du selv må injicere Uzpruvo. Hvis dette sker, vil du blive trænet i, hvordan du injicerer Uzpruvo. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål om at give dig selv en injektion.

Vigtig information:
- Kun til subkutan brug
- Bland ikke Uzpruvo med andre væsker til injektion
- Ryst ikke Uzpruvo fyldte sprøjter. Dette skyldes, at rysten kan beskadige dette lægemiddel. Brug ikke dette lægemiddel, hvis den er blevet rystet kraftigt. Få en ny fyldt sprøjte.

Tjek den fyldte sprøjte(r) for at sikre dig:
- antallet af fyldte sprøjter og styrken er korrekt
  - Hvis din dosis er 90 mg, vil du få en 45 mg fyldt injektionssprøjte med Uzpruvo
- det er det rigtige lægemiddel
- den ikke har passeret sin udløbsdato
- den fyldte sprøjte ikke er beskadiget
- opløsningen i den fyldte sprøjte er klar og farveløs til svagt gul og praktisk talt fri for synlige partikler
- opløsningen i den fyldte sprøjte er ikke frosset
- Før administration skal Uzpruvo have lov til at stå for at få stuetemperatur (ca. en halv time)

Figur 1 viser, hvordan den fyldte Uzpruvo-sprøjte ser ud

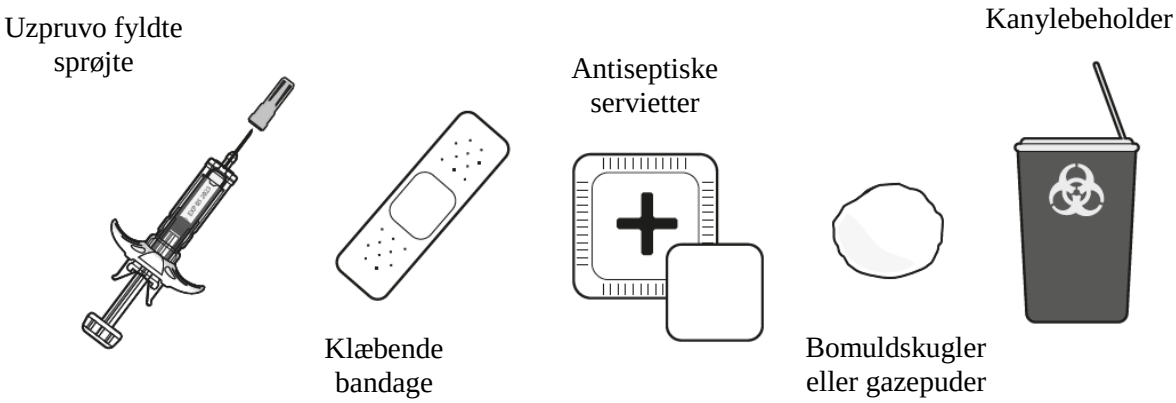


Håndtag Sprøjtens midterstykke Nål Nål beskyttelse

Figur 1

1. Forbered materialerne
Saml de materialer, du skal bruge for at forberede og give din injektion. Du får brug for:
- Antiseptiske servietter
- Bomuldskugler eller gazepuder
- Klæbende bandage
- Din ordinerede dosis Uzpruvo (se figur 1)
- Kanylebeholderen (medfølger ikke). Se figur 2

Saml alt det, du har brug for, og læg det ud på en ren overflade.

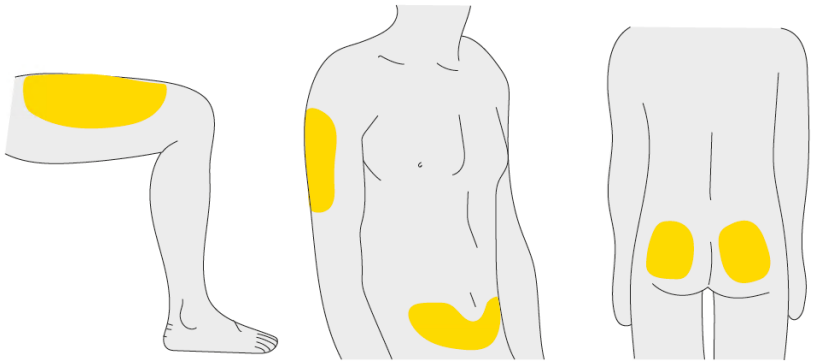


Figur 2

2. Vælg og klargør injektionsstedet:

Vælg et injektionssted (se figur 3)

- Uzpruvo gives som injektion under huden (subkutant)
- Vælg et injektionssted. Gode steder til injektionen er overlåret eller omkring maven mindst 5 cm væk fra navlen
- Hvis en pårørende giver dig injektionen, kan det bagsiden af overarmene eller balderne også bruges (se figur 3)
- Brug et andet injektionssted for hver injektion. Giv ikke en injektion i et område af huden, der er ømt, forslået, rødt eller hårdt



Områder som er markeret med gult, anbefales som injektionssted

Figur 3

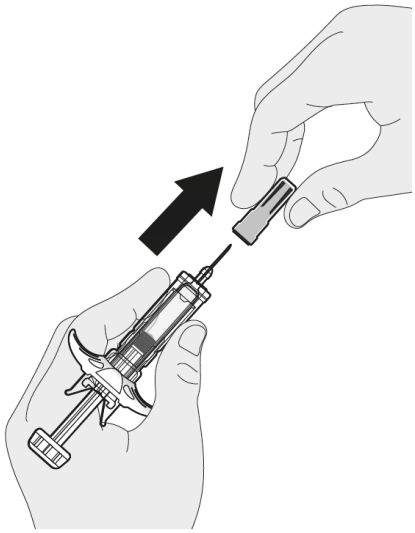
Forbered injektionsstedet

- Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand
- Aftør huden med den antiseptiske serviet, hvor du planlægger at give din injektion
- Rør ikke ved dette område igen, før du giver injektionen. Lad din hud tørre før injektion
- Luft eller blæs ikke på det rene område
- Injicer ikke gennem tøjet

3. Fjern nålebeskyttelsehætten (se figur 4):

- Fjern nålebeskyttelsen, når du er klar til at injicere Uzpruvo
- Rør ikke ved nålen, mens du fjerner nåledækslet
- Hold den fyldte sprøjte med den ene hånd, og træk nålebeskyttelseshætten lige af (se figur 4)
- Læg nålebeskyttelseshætten i skraldespanden. Genbrug ikke nålebeskyttelseshætten

- Du kan også se en dråbe væske for enden af nålen. Dette er normalt
- Rør ikke ved nålen, og lad den ikke røre ved noget
- Injicer dosis straks efter fjernelse af nålebeskyttelseshætten

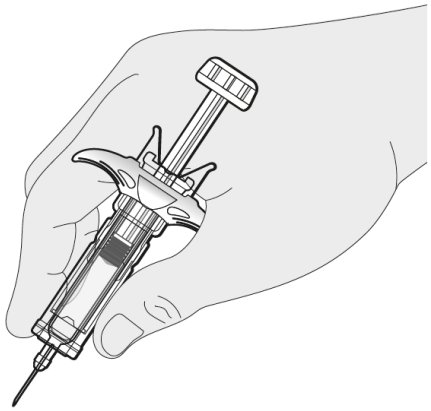


Figur 4

4. Injicer dosis:

Tag fat i sprøjten:

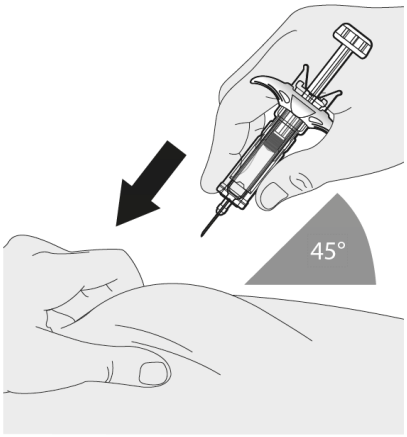
- Hold den fyldte sprøjte med den ene hånd mellem tommelfingeren og pegefingeren (se figur 5)
- Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis den tabes uden nålebeskyttelseshætten er på. Hvis dette sker, skal du kontakte din læge eller apotek for instruktioner
- Træk ikke tilbage i stemplet på noget tidspunkt.



Figur 5

Klem huden sammen og indsæt nål:

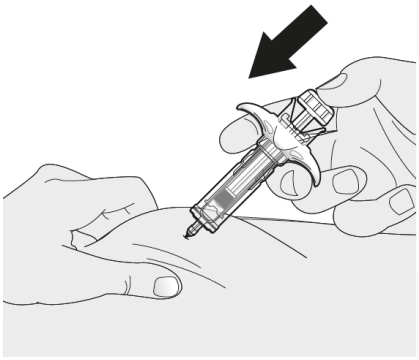
- Brug den anden hånd til forsigtigt at klemme det rengjorte hud. Hold fast
- Brug en hurtig, pillignende bevægelse til at indsætte nålen i den klemte hud i en vinkel på ca. 45 grader (se figur 6)



Figur 6

Injicer lægemidlet:

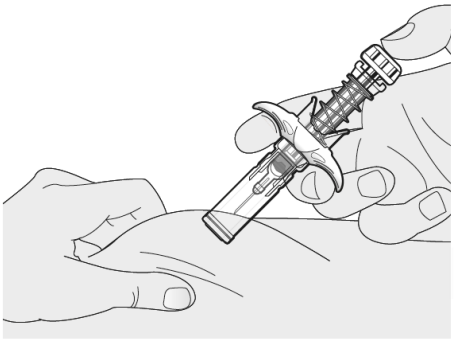
- Injicer al lægemidlet ved at bruge din tommelfinger til at skubbe stemplet helt ind, indtil den fyldte sprøjte er tom (se figur 7)



Figur 7

Lad nålen trække sig tilbage:

- Når stemplet er trykket så langt ind, som det kan, fortsæt da med at holde trykket på stempelhovedet, tag nålen ud og slip huden
- Fjern langsomt tommelfingeren fra stempelhovedet. Stemplet vil bevæge sig opad med din finger og trække nålen tilbage i nålebeskyttelsesafskærmningen (se figur 8)

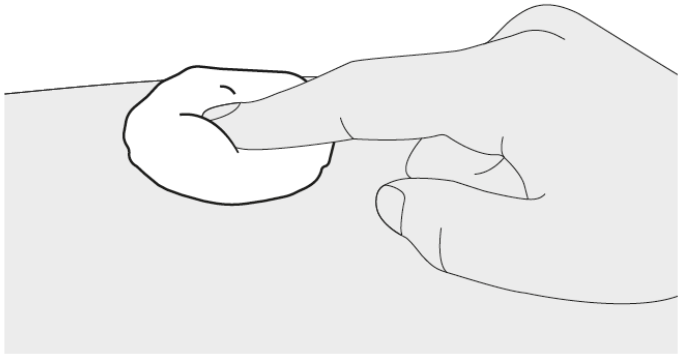


Figur 8

5. Efter injektionen:

- Efter at have afsluttet injektionen, skal du trykke en vatrondel eller gaze på huden på injektionsstedet i et par sekunder efter injektionen (se figur 9)
- Der kan være en let blødning på injektionsstedet. Dette er normalt
- Gnid ikke huden på injektionsstedet.

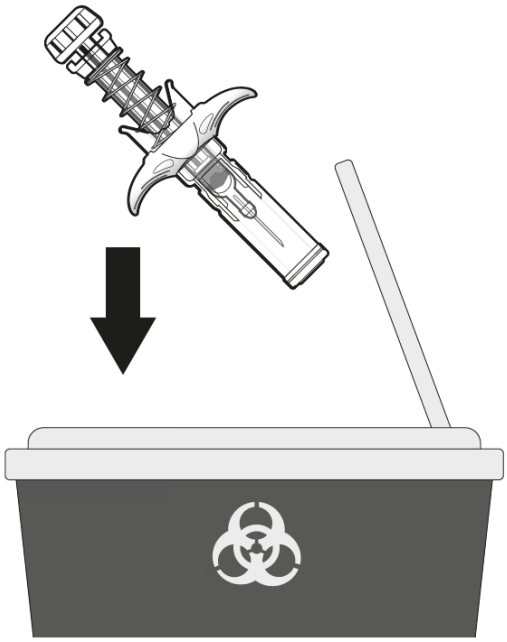
- Du kan dække injektionsstedet med en lille selvklæbende bandage, hvis det er nødvendigt



Figur 9

6. Bortskaffelse:

- Anbring de brugte sprøjter i en punktérfri beholder, som er beregnet til bortskaffelse af skarpe genstande med det samme efter brug i henhold til dine lokale regler. Smid ikke (bortskaf) løse sprøjter i dit husholdningsaffald (se figur 10)
- Bortskaf de antiseptiske servietter, vat eller gazepude og emballage i dit affald
- Genbrug aldrig en sprøjte af hensyn til din sikkerhed og sundhed og for andres sikkerhed



Figur 10